ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vargatef 100 mg Weichkapseln
Vargatef 150 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vargatef 100 mg Weichkapseln
Jede Weichkapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Kapsel enthält 1,2 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vargatef 150 mg Weichkapseln
Jede Weichkapsel enthält 150 mg Nintedanib (als Esilat).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Kapsel enthält 1,8 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel (Kapsel).

Vargatef 100 mg Weichkapseln
Pfirsichfarbene, opake, längliche Weichgelatinekapseln (ca. 16 x 6 mm), auf einer Seite markiert mit dem Boehringer Ingelheim Firmensymbol und „100“.

Vargatef 150 mg Weichkapseln
Braune, opake, längliche Weichgelatinekapseln (ca. 18 x 7 mm), auf einer Seite markiert mit dem Boehringer Ingelheim Firmensymbol und „150“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vargatef muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit onkologischen Therapien besitzt.

Dosierung
Die empfohlene Dosis von Nintedanib beträgt 200 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen wird.

Vargatef darf nicht am selben Tag der Anwendung der Chemotherapie mit Docetaxel (= Tag 1) eingenommen werden.
Wenn eine Einnahme von Nintedanib versäumt wird, sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Die einzelnen Tagesdosen von Nintedanib sollten nicht über die empfohlene Dosis hinaus erhöht werden, um die versäumten Dosen

auszugleichen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden.

Patienten können die Therapie mit Nintedanib nach Absetzen von Docetaxel fortsetzen, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die Dosierung, Arten der Anwendung und Dosisanpassungen von Docetaxel entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation für Docetaxel.

Dosisanpassungen
Als erste Maßnahme bei Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1 und 2) sollte die Behandlung mit Nintedanib vorübergehend unterbrochen werden, bis die spezifische Nebenwirkung auf ein Niveau zurückgegangen ist, das eine Fortsetzung der Therapie ermöglicht (auf Grad 1 oder das Ausgangsniveau).

Die Behandlung mit Nintedanib kann mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Wie in Tabelle 1 und Tabelle 2 beschrieben, wird auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosisanpassung in Schritten von 100 mg pro Tag (d. h. eine Reduzierung um 50 mg pro Dosierung) empfohlen.

Bei weiterem Andauern der Nebenwirkung(en), d. h. falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Vargatef dauerhaft abgesetzt werden. Im Falle spezifischer Erhöhungen der Werte von Aspartataminotransferase (AST)/ Alaninaminotransferase (ALT) auf > 3 × oberer Normgrenzwert (ULN, *upper limit of normal*) in Verbindung mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf ≥ 2 × ULN und der alkalischen Phosphatase (AP) < 2 × ULN (siehe Tabelle 2) sollte die Behandlung mit Vargatef unterbrochen werden. Sofern keine andere Ursache ermittelt wird, sollte Vargatef dauerhaft abgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Vargatef (Nintedanib) bei Auftreten von Diarrhoe, Erbrechen und sonstigen nicht-hämatologischen oder hämatologischen Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach CTCAE*	**Dosisanpassung**
Diarrhoe ≥ Grad 2 an mehr als 7 aufeinanderfolgenden Tagen trotz Behandlung der Diarrhoe ***ODER*** Diarrhoe ≥ Grad 3 trotz Behandlung der Diarrhoe	Nach Therapieunterbrechung und Rückgang auf Grad 1 oder das Ausgangsniveau: Dosisreduktion von 200 mg zweimal täglich auf 150 mg zweimal täglich und – falls eine zweite Dosisreduktion als notwendig erachtet wird – von 150 mg zweimal täglich auf 100 mg zweimal täglich.
Erbrechen ≥ Grad 2 ***UND/ODER*** Übelkeit ≥ Grad 3 trotz einer antiemetischen Behandlung	
Eine andere nicht-hämatologische oder hämatologische Nebenwirkung von ≥ Grad 3	

* CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Vargatef (Nintedanib) bei AST- und/oder ALT- und Bilirubinerhöhungen

AST-/ALT- und Bilirubinerhöhungen	Dosisanpassung
Erhöhung von AST- und/oder ALT-Werten auf > 2,5 × ULN in Verbindung mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf ≥ 1,5 × ULN ***ODER*** Erhöhung von AST- und/oder ALT-Werten auf > 5 × ULN	Nach Therapieunterbrechung und Rückgang der Transaminase-Werte auf ≤ 2,5 × ULN in Verbindung mit Bilirubin auf Normalwerte: Dosisreduktion von 200 mg zweimal täglich auf 150 mg zweimal täglich und – falls eine zweite Dosisreduktion als notwendig erachtet wird – von 150 mg zweimal täglich auf 100 mg zweimal täglich.
Erhöhung von AST- und/oder ALT-Werten auf > 3 × ULN in Verbindung mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf ≥ 2 × ULN und AP < 2 × ULN	Sofern keine andere Ursache ermittelt wird, sollte Vargatef dauerhaft abgesetzt werden.

AST: Aspartataminotransferase; ALT: Alaninaminotransferase
AP: Alkalische Phosphatase; ULN: Oberer Normgrenzwert

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vargatef bei Kindern im Alter von 0-18 Jahren ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Für ältere Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.
In der Zulassungsstudie 1199.13 waren 85 Patienten (12,9 % der Patienten mit einer Adenokarzinom-Histologie) ≥ 70 Jahre alt (medianes Alter: 72 Jahre, Bereich: 70-80 Jahre) (siehe Abschnitt 5.1).
Es ist keine Anpassung der Anfangsdosierung bei älteren Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht
Auf der Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen sind von vornherein keine Dosisanpassungen von Vargatef erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Sicherheitsdaten für schwarze und afroamerikanische Patienten sind begrenzt.

Nierenfunktionsstörung
Weniger als 1 % einer Einzeldosis Nintedanib wird über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (< 30 ml/min Kreatinin-Clearance) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung
Nintedanib wird überwiegend biliär/fäkal ausgeschieden (> 90 %). Die Exposition nahm bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zu (Child Pugh A, Child Pugh B; siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) ist auf der Grundlage klinischer Daten nicht erforderlich. Die vorliegenden begrenzten Sicherheitsdaten zu 9 Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) reichen nicht aus, um Aussagen zu dieser Patientengruppe zu machen. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) nicht untersucht. Die Behandlung mit Vargatef wird bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung
Vargatef Kapseln sind oral anzuwenden, vorzugsweise zu einer Mahlzeit; sie müssen unzerkaut im

Ganzen mit Wasser geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut werden. Die Kapsel darf nicht geöffnet oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, gegen Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Diarrhoe war die am häufigsten berichtete gastrointestinale Nebenwirkung und trat in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Docetaxel auf (siehe Abschnitt 4.8). In der klinischen Studie LUME-Lung 1 (siehe Abschnitt 5.1) hatte die Mehrheit der Patienten leichte bis mittelschwere Diarrhoe.
Nach der Markteinführung wurden unter Nintedanib schwerwiegende Fälle von Diarrhoe berichtet, die zu Dehydratation und Elektrolytstörungen führten. Diarrhoe sollte bei den ersten Anzeichen mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Antidiarrhoika, zum Beispiel Loperamid, behandelt werden und kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Vargatef erfordern (siehe Abschnitt 4.2).

Übelkeit und Erbrechen, zumeist von leichtem bis mittlerem Schweregrad, waren häufig berichtete gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Vargatef (siehe Abschnitt 4.2) kann trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen erforderlich sein. Unterstützende Therapiemaßnahmen gegen Übelkeit und Erbrechen können Arzneimittel mit anti-emetischen Eigenschaften mit einschließen, wie z. B. Glukokortikoide, Antihistaminika oder 5-HT3-Rezeptorantagonisten sowie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr.

Im Falle einer Dehydratation ist die Verabreichung von Elektrolyten und Flüssigkeit erforderlich. Die Elektrolytspiegel sollten überwacht werden, falls relevante unerwünschte gastrointestinale Ereignisse auftreten. Eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Vargatef kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie und Sepsis
Bei Patienten, die mit der Kombinationstherapie Vargatef plus Docetaxel behandelt wurden, wurde ein häufigeres Auftreten von Neutropenie eines CTCAE-Grades ≥ 3 beobachtet im Vergleich zu einer Behandlung mit Docetaxel allein.
Folgekomplikationen wie Sepsis oder febrile Neutropenie wurden beobachtet (einschließlich Todesfälle).

Das Blutbild sollte während der Therapie, insbesondere während der Kombinationstherapie mit Docetaxel, überwacht werden. Häufige Kontrollen des großen Blutbildes sollten bei Patienten, die eine Behandlung mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel erhalten, zu Beginn jedes Behandlungszyklus und um den Nadir sowie, wenn klinisch indiziert, nach der Anwendung des letzten Kombinationszyklus durchgeführt werden.

Leberfunktion
Aufgrund erhöhter Exposition kann das Risiko für unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2) erhöht sein. Begrenzte Sicherheitsdaten liegen zu 9 Patienten mit Leberzellkarzinom und als Child Pugh B klassifizierter mittelschwerer Leberfunktionsstörung vor. Zwar wurden für diese Patienten keine unerwarteten Sicherheitsergebnisse berichtet, aber die Daten reichen nicht aus, um eine Empfehlung für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung zu stützen. Die Wirksamkeit von Nintedanib wurde bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) nicht untersucht. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) nicht untersucht. Die Behandlung mit Vargatef

wird bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Behandlung mit Nintedanib wurden Fälle arzneimittelbedingter Leberschäden beobachtet, darunter Fälle schwerer Leberschäden mit tödlichem Verlauf. Erhöhungen der Leberenzyme (ALT, AST, AP, Gamma-Glutamyltransferase [GGT]) und des Bilirubins waren in den meisten Fällen nach Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie reversibel.

Vor Beginn einer Kombinationstherapie mit Vargatef plus Docetaxel sollten Transaminasen, AP und Bilirubin untersucht werden. Die Werte sollten, wenn klinisch indiziert oder periodisch während der Behandlung, überwacht werden, d. h. in der Kombinationsphase mit Docetaxel zu Beginn jedes Behandlungszyklus und monatlich, falls Vargatef nach Absetzen von Docetaxel als Monotherapie fortgesetzt wird.

Wenn relevante Leberenzymerhöhungen gemessen werden, kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Vargatef erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Andere Ursachen der Leberenzymerhöhungen sollten untersucht und entsprechende Maßnahmen nach Bedarf getroffen werden. Im Falle bestimmter Veränderungen der Leberwerte (AST/ALT > 3 × ULN; Gesamtbilirubin ≥ 2 × ULN und AP < 2 × ULN) sollte die Behandlung mit Vargatef unterbrochen werden. Sofern keine andere Ursache ermittelt wird, sollte Vargatef dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit geringem Körpergewicht (< 65 kg), Patienten asiatischer Herkunft und Frauen haben ein höheres Risiko für eine Erhöhung der Leberenzyme. Die Plasmaspiegel von Nintedanib stiegen linear mit dem Patientenalter an, was ebenfalls zu einem höheren Risiko der Entwicklung von Leberenzymerhöhungen führen kann (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

<u>Nierenfunktion</u>
Bei der Anwendung von Nintedanib wurde über Fälle von Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenversagen berichtet, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8).
Während der Therapie mit Nintedanib sollten die Patienten überwacht werden, insbesondere solche Patienten, die Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung bzw. ein Nierenversagen aufweisen. Bei einer Nierenfunktionsstörung bzw. einem Nierenversagen ist eine Anpassung der Therapie in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2, „Dosisanpassungen“).

<u>Blutungen</u>
Eine VEGFR-Inhibition ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. In der klinischen Studie LUME-Lung 1 (siehe Abschnitt 5.1) mit Vargatef war die Blutungshäufigkeit in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8). Leichte bis mittelschwere Epistaxis stellte das häufigste Blutungsereignis dar. Die Mehrheit der tödlichen Blutungen war tumorbedingt. Es gab keine Ungleichgewichte von Atemwegs- oder tödlichen Blutungen und es wurden keine Hirnblutungen berichtet.

Patienten mit kurz zuvor aufgetretener Lungenblutung (> 2,5 ml rotes Blut) sowie Patienten mit zentral gelegenen Tumoren mit radiographischem Nachweis einer lokalen Invasion der großen Blutgefäße oder dem radiographischen Nachweis von Tumorkavitation oder -nekrose wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Daher wird eine Behandlung mit Vargatef bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Nach der Markteinführung wurden nicht schwerwiegende und schwerwiegende Blutungsereignisse berichtet, von denen einige tödlich verliefen, darunter Patienten mit oder ohne Behandlung mit Antikoagulantien oder anderen Arzneimitteln, die Blutungen hervorrufen könnten (zu Daten aus klinischen Studien siehe auch den folgenden Abschnitt „Therapeutische Antikoagulation“). Im Falle von Blutungen ist anhand der klinischen Beurteilung eine Dosisanpassung, Unterbrechung oder ein Absetzen zu erwägen (siehe Abschnitt 4.2). Die nach der Markteinführung berichteten Blutungsereignisse betreffen, aber waren nicht begrenzt auf, den Gastrointestinaltrakt, die Atemwege und das zentrale Nervensystem, wobei Blutungen in den Atemwegen am häufigsten waren.

Therapeutische Antikoagulation
Es liegen keine Daten aus klinischen Studien für Patienten mit einer erblich bedingten Blutungsneigung vor oder für Patienten, die vor dem Behandlungsbeginn mit Vargatef Vollantikoagulation erhielten (zu Erfahrungen nach der Markteinführung siehe obigen Abschnitt „Blutungen"). Bei Patienten unter Dauertherapie mit niedrig dosierten niedermolekularen Heparinen oder Acetylsalicylsäure wurde keine erhöhte Blutungshäufigkeit beobachtet. Patienten, die während der Behandlung thromboembolische Ereignisse entwickelten und eine gerinnungshemmende Behandlung benötigten, durften die Behandlung mit Vargatef fortsetzen und zeigten keine erhöhte Blutungshäufigkeit. Patienten, die begleitend Antikoagulanzien, wie Warfarin oder Phenprocoumon, einnehmen, sollten regelmäßig auf Veränderungen der Prothrombinzeit, der *International Normalised Ratio* (INR) und auf das Auftreten von Blutungen überwacht werden.

Hirnmetastasen
Stabile Hirnmetastasen
Es wurde keine erhöhte Häufigkeit von Hirnblutungen bei Patienten mit ausreichend vorbehandelten Hirnmetastasen beobachtet, die für ≥ 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Vargatef stabil waren. Allerdings sollten solche Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Hirnblutung überwacht werden.

Aktive Hirnmetastasen
Patienten mit aktiven Hirnmetastasen wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen; für diese Patienten wird eine Behandlung mit Vargatef nicht empfohlen.

Venöse Thromboembolie
Mit Vargatef behandelte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose. Die Patienten sollten engmaschig auf thromboembolische Ereignisse überwacht werden. Vorsicht ist besonders bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse geboten. Vargatef sollte bei Patienten mit lebensbedrohlichen venösen thromboembolischen Reaktionen abgesetzt werden.

Arterielle thromboembolische Ereignisse
Die Häufigkeit arterieller thromboembolischer Ereignisse war in der Phase-3-Studie 1199.13 (LUME-Lung 1) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Jedoch wurde eine erhöhte Häufigkeit von arteriellen thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) beobachtet, die mit einer Nintedanib-Monotherapie behandelt wurden. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome einer akuten myokardialen Ischämie entwickeln.

Aneurysmen und Arteriendissektionen
Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Vargatef sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Gastrointestinale Perforationen und ischämische Kolitis
Die Häufigkeit einer gastrointestinalen Perforation war in beiden Behandlungsarmen der klinischen Studie vergleichbar. Jedoch können, basierend auf dem Wirkmechanismus, mit Vargatef behandelte Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen haben. Nach der Markteinführung wurden unter Nintedanib Fälle von gastrointestinalen Perforationen und ischämischer Kolitis gemeldet, von denen einige tödlich verliefen. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen Bauchoperationen oder einer kürzlich eingetretenen Perforation eines Hohlorgans geboten. Mit der Einnahme von Vargatef sollte daher frühestens 4 Wochen nach einer großen Operation begonnen werden. Die Therapie mit Vargatef sollte bei Patienten, die eine

gastrointestinale Perforation entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden. Bei Patienten, die eine ischämische Kolitis entwickeln, sollte Vargatef abgesetzt werden. In Ausnahmefällen kann die Behandlung mit Vargatef nach vollständigem Abklingen der ischämischen Kolitis und sorgfältiger Beurteilung des Zustands des Patienten und anderer Risikofaktoren wieder aufgenommen werden.

Nephrotische Proteinurie
Nach der Markteinführung wurden sehr wenige Fälle von nephrotischer Proteinurie gemeldet. Die histologischen Befunde der Einzelfälle stimmten mit einer glomerulären Mikroangiopathie mit oder ohne Nierenthrombose überein. Nach Absetzen von Vargatef waren die Symptome reversibel. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome eines nephrotischen Syndroms entwickeln.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)
Nach der Markteinführung wurden einige Fälle von posteriorem reversiblem Enzephalopathiesyndrom (PRES) gemeldet.
PRES ist eine neurologische Erkrankung (bestätigt mittels Magnetresonanztomographie), bei der Kopfschmerzen, Hypertonie, visuelle Störungen, Krämpfe, Lethargie, Verwirrtheit und andere visuelle sowie neurologische Störungen auftreten können, und die tödlich verlaufen kann. PRES wurde auch unter anderen VEGF-Inhibitoren berichtet.
Bei Verdacht auf ein PRES muss die Behandlung mit Nintedanib abgesetzt werden. Zur Wiederaufnahme der Nintedanib-Therapie bei Patienten, die zuvor ein PRES hatten, liegen keine Daten vor und die Entscheidung darüber obliegt dem behandelnden Arzt.

Komplikationen bei der Wundheilung
Basierend auf dem Wirkmechanismus kann Nintedanib die Wundheilung beeinträchtigen. In der LUME-Lung-1-Studie wurde keine erhöhte Häufigkeit von Wundheilungsstörungen beobachtet. Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Nintedanib auf die Wundheilung durchgeführt. Die Behandlung mit Vargatef sollte daher nur eingeleitet oder im Falle einer perioperativen Unterbrechung wieder aufgenommen werden, wenn die Wundheilung klinisch als adäquat beurteilt wird.

Auswirkung auf das QT-Intervall
Im klinischen Studienprogramm wurde unter Nintedanib keine QT-Verlängerung beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).
Da mehrere andere Tyrosinkinaseinhibitoren bekanntermaßen Auswirkungen auf das QT-Intervall haben, ist bei der Gabe von Nintedanib an Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung auftreten könnte, Vorsicht geboten.

Allergische Reaktion
Diätetische Sojaprodukte sind bekannt dafür, dass sie bei Personen mit einer Sojaallergie allergische Reaktionen einschließlich einer schweren Anaphylaxie verursachen. Patienten mit bekannter Allergie gegen Erdnussprotein haben ein erhöhtes Risiko für schwere Reaktionen auf Sojapräparate.

Besondere Patientengruppen
In der Studie 1199.13 (LUME-Lung 1) war die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei mit Nintedanib plus Docetaxel behandelten Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht von ≥ 50 kg erhöht. Die Zahl der Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg war jedoch gering. Bei Patienten mit einem Gewicht < 50 kg wird daher eine engmaschige Überwachung empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

P-Glykoprotein (P-gp)
Nintedanib ist ein P-gp-Substrat (siehe Abschnitt 5.2). Eine gleichzeitige Gabe des starken P-gp-Inhibitors Ketoconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Nintedanib in einer speziellen

Arzneimittelwechselwirkungsstudie auf das 1,61-Fache bezogen auf die AUC und auf das 1,83-Fache bezogen auf C_{max}. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit dem starken P-gp-Induktor Rifampicin sanken die Plasmaspiegel von Nintedanib auf 50,3 % bezogen auf die AUC und auf 60,3 % bezogen auf C_{max} bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin im Vergleich zur Gabe von Nintedanib allein. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nintedanib können starke P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Erythromycin) die Plasmaspiegel von Nintedanib erhöhen. In solchen Fällen sollten die Patienten engmaschig auf die Verträglichkeit von Nintedanib überwacht werden. Bei Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Vargatef erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Starke P-gp-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) können die Plasmaspiegel von Nintedanib verringern. Die gleichzeitige Gabe mit Nintedanib sollte sorgfältig geprüft werden.

Cytochrom (CYP)-Enzyme
Die Biotransformation von Nintedanib erfolgt nur in geringem Umfang über CYP-Stoffwechselwege. Nintedanib und dessen Metaboliten, der freie Säureanteil BIBF 1202 und dessen Glucuronid, zeigten in präklinischen Studien keine Inhibition oder Induktion von CYP-Enzymen (siehe Abschnitt 5.2). Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit Nintedanib basierend auf dem CYP-Metabolismus wird daher als gering eingestuft.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln
Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib mit Docetaxel (75 mg/m²) veränderte die Pharmakokinetik der beiden Arzneimittel in keinem relevanten Ausmaß.

Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und oralen hormonellen Kontrazeptiva hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Pharmakokinetik der oralen hormonellen Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption
Nintedanib kann fetale Schäden beim Menschen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Vargatef eine Schwangerschaft zu vermeiden und zu Beginn, während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Vargatef sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden. Nintedanib hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol und Levonorgestrel (siehe Abschnitt 5.2). Die Wirksamkeit oraler hormoneller Kontrazeptiva kann bei Erbrechen und/oder Diarrhoe sowie anderen Beschwerden mit beeinträchtigter Resorption vermindert sein. Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva einnehmen und bei denen solche Beschwerden auftreten, sollte geraten werden, eine andere sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft
Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Vargatef bei Schwangeren vor. Präklinische tierexperimentelle Studien haben jedoch für diesen Wirkstoff eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da Nintedanib auch beim Menschen fetale Schäden verursachen kann, darf Vargatef während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Nintedanib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Ein Schwangerschaftstest sollte zumindest vor der Behandlung mit Vargatef durchgeführt werden.
Patientinnen sollten angewiesen werden, ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, falls sie während der Therapie mit Vargatef schwanger werden.

Wenn die Patientin während der Behandlung mit Vargatef schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fötus aufgeklärt werden. Der Abbruch der Behandlung mit Vargatef sollte in Betracht gezogen werden.

Stillzeit
Es gibt keine Informationen darüber, ob Nintedanib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.
Präklinische Studien haben gezeigt, dass kleine Mengen Nintedanib und seiner Metaboliten (≤ 0,5 % der verabreichten Dosis) in die Milch von säugenden Ratten übergingen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Vargatef unterbrochen werden.

Fertilität
Basierend auf präklinischen Untersuchungen gibt es keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten von Mensch oder Tier über mögliche Auswirkungen von Nintedanib auf die weibliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vargatef hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Vargatef beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Daten zur Sicherheit in den nachfolgenden Abschnitten basieren auf der weltweit durchgeführten, doppelblinden, randomisierten, zulassungsrelevanten Phase-3-Studie 1199.13 (LUME-Lung 1), die den Vergleich der Behandlung mit Nintedanib plus Docetaxel gegenüber Placebo plus Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem oder rezidiviertem NSCLC nach Erstlinienchemotherapie untersuchte, sowie auf Daten, die nach Markteinführung berichtet wurden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die spezifisch mit Nintedanib auftraten, waren Diarrhoe, erhöhte Leberenzymwerte (ALT und AST) und Erbrechen. Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Systemorganklassen. Für die Behandlung ausgewählter Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4. Angaben zu ausgewählten in der LUME-Lung-1-Studie beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend beschrieben.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Tabelle 3 fasst die Häufigkeiten von Nebenwirkungen zusammen, die in der Zulassungsstudie LUME-Lung 1 für Patienten mit NSCLC der Histologie Adenokarzinom (n = 320) oder nach Markteinführung berichtet wurden. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorie

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Febrile Neutropenie, Abszesse, Sepsis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie)	Thrombozytopenie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert, Elektrolytungleichgewicht	Dehydratation, Gewichtsabnahme		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie	Kopfschmerzen[1)]		Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
Herzerkrankungen			Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4)	
Gefäßerkrankungen	Blutung[1)] (siehe Abschnitt 4.4)	Venöse Thromboembolie[3)], Hypertonie		Aneurysmen und Arteriendis-sektionen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz		Perforation[1)] Pankreatitis[2)]	Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht, Alkalische Phosphatase (AP) im Blut erhöht	Hyperbilirubinämie, Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht	Arzneimittelbedingter Leberschaden	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Mukositis (einschließlich Stomatitis), Ausschlag, Alopezie[1)]	Pruritus		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie[1)]	Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)	

1) In klinischen Studien war die Häufigkeit bei mit Nintedanib plus Docetaxel behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo plus Docetaxel nicht erhöht.
2) Bei Patienten, die Nintedanib zur Behandlung von IPF und NSCLC einnahmen, wurde über Fälle von Pankreatitis berichtet. Die Mehrzahl dieser Fälle wurde bei Patienten im Anwendungsgebiet IPF gemeldet.
3) Es wurden Fälle von Lungenembolie berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diarrhoe
Diarrhoe trat bei 43,4 % (≥ Grad 3: 6,3 %) der Patienten mit Adenokarzinom im Nintedanib-Arm auf. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Docetaxel auf. Die meisten Patienten erholten sich von der Diarrhoe nach Unterbrechung der Behandlung, einer Behandlung mit Antidiarrhoika und einer Dosisreduktion von Nintedanib.

Die empfohlenen Maßnahmen und Dosisanpassungen bei Diarrhoe siehe Abschnitt 4.4 bzw. 4.2.

Erhöhungen der Leberenzyme und Hyperbilirubinämie
Hepatische Nebenwirkungen traten bei 42,8 % der mit Nintedanib behandelten Patienten auf. Etwa ein Drittel dieser Patienten hatte hepatische Nebenwirkungen eines Schweregrads von ≥ 3. Bei Patienten mit erhöhten Leberwerten war die schrittweise Dosisreduktion entsprechend des etablierten Schemas die geeignete Maßnahme. Das Absetzen der Behandlung war nur bei 2,2 % der Patienten erforderlich. Bei der Mehrzahl der Patienten waren Erhöhungen der Leberwerte reversibel.

Für Informationen zu speziellen Patientengruppen, empfohlenen Maßnahmen und Dosisanpassungen bei Leberenzym- und Bilirubinerhöhungen siehe Abschnitt 4.4 bzw. 4.2.

Neutropenie, febrile Neutropenie und Sepsis
Sepsis und febrile Neutropenie wurden als Folgekomplikationen einer Neutropenie berichtet. Die Häufigkeiten des Auftretens einer Sepsis (1,3 %) und einer febrilen Neutropenie (7,5 %) waren unter der Behandlung mit Nintedanib im Vergleich zur Placebogruppe erhöht. Es ist wichtig, das Blutbild der Patienten während der Therapie, insbesondere während einer Kombinationsbehandlung mit Docetaxel, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Blutungen
Nach der Markteinführung wurden nicht schwerwiegende und schwerwiegende Blutungsereignisse berichtet, von denen einige tödlich verliefen, darunter Patienten mit oder ohne Behandlung mit Antikoagulantien oder anderen Arzneimitteln, die Blutungen hervorrufen könnten. Die nach der Markteinführung berichteten Blutungsereignisse betreffen, aber waren nicht begrenzt auf, den Gastrointestinaltrakt, die Atemwege und das zentrale Nervensystem, wobei Blutungen in den Atemwegen am häufigsten waren (siehe auch Abschnitt 4.4).

Perforation
Aufgrund des Wirkmechanismus kann eine Perforation bei Patienten auftreten, die mit Nintedanib behandelt werden. Die Häufigkeit von Patienten mit einer gastrointestinalen Perforation war jedoch gering.

Periphere Neuropathie
Bei der Behandlung mit Docetaxel kann bekanntermaßen auch eine periphere Neuropathie auftreten. Eine periphere Neuropathie wurde bei 16,5 % der Patienten im Placeboarm und 19,1 % der Patienten im Nintedanib-Arm berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot und keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Nintedanib. Die höchste in Phase-I-Studien verabreichte Einzeldosis von Nintedanib betrug 450 mg einmal täglich. Außerdem erhielten 2 Patienten bis zu acht Tage eine Überdosis von maximal 600 mg zweimal täglich. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Nintedanib überein; dies waren erhöhte Leberenzyme und gastrointestinale Symptome. Beide Patienten erholten sich von diesen Nebenwirkungen. Bei Überdosierung sollte die Behandlung unterbrochen und entsprechend allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren,
ATC-Code: L01EX09

Wirkmechanismus
Nintedanib ist ein dreifach zielgerichteter Angiokinaseinhibitor, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptoren (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR 1-3), von Blutplättchen abgeleitete Wachstumsfaktorrezeptoren (*platelet-derived growth factor receptors*, PDGFR α und ß) und die Kinaseaktivität von Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren (*fibroblast growth factor receptor*, FGFR 1-3) blockiert. Nintedanib bindet kompetitiv an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche dieser Rezeptoren und blockiert die intrazelluläre Signalübertragung, die für die Proliferation und das Überleben von Endothelzellen sowie perivaskulären Zellen (Perizyten und vaskuläre glatte Muskelzellen) entscheidend ist. Zusätzlich werden Fms-artige Tyrosinproteinkinase (Flt)-3, lymphozytenspezifische Tyrosinproteinkinase (Lck) und proto-onkogene Tyrosinproteinkinase Src (Src) inhibiert.

Pharmakodynamische Wirkungen
Die Tumorangiogenese trägt wesentlich zum Tumorwachstum, zur Progression und Bildung von Metastasen bei. Sie wird vorwiegend durch die Freisetzung von proangiogenen Faktoren ausgelöst (dazu gehören VEGF und bFGF), die von der Tumorzelle sezerniert werden, um endotheliale sowie perivaskuläre Zellen aus der Umgebung anzuziehen, und somit eine verbesserte Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr über das umgebende Gefäßsystem zu ermöglichen. In präklinischen Tumormodellen beeinträchtigte Nintedanib als Monosubstanz effektiv den Aufbau und die Erhaltung des Tumorgefäßsystems und führte zur Hemmung des Tumorwachstums und zu Tumorstase. Insbesondere führte die Behandlung von Tumor-Xenograftmodellen mit Nintedanib zu einer raschen Verringerung der Tumormikrogefäßdichte, der Umhüllung der Gefäße durch Perizyten und der Tumorperfusion.

Messungen mit dynamischer kontrastmittelbasierter Perfusionsmagnetresonanztomographie (DCE-MRT) zeigten einen anti-angiogenen Effekt von Nintedanib beim Menschen. Dieser war nicht eindeutig dosisabhängig, aber die meisten Effekte wurden bei Dosen von ≥ 200 mg beobachtet. Die logistische Regression ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der anti-angiogenen Wirkung und der Nintedanib-Exposition. DCE-MRT-Effekte wurden 24-48 Stunden nach der ersten Arzneimitteleinnahme beobachtet und blieben nach einer kontinuierlichen Behandlung über mehrere Wochen erhalten oder verstärkten sich sogar. Es wurde keine Korrelation des DCE-MRT-Effektes und einer anschließenden klinisch signifikanten Reduktion der Zielläsionsgröße gefunden, aber ein DCE-MRT-Effekt war mit einer Tumorstabilisierung verbunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Wirksamkeit in der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie LUME-Lung 1
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vargatef wurde bei 1 314 erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiviertem NSCLC nach einer vorherigen Chemotherapie untersucht. „Lokal rezidiviert“ wurde als ein lokales Wiederauftreten des Tumors ohne Metastasen zu Studienbeginn definiert. Die Studie umfasste 658 Patienten (50,1 %) mit Adenokarzinom, 555 Patienten (42,2 %) mit Plattenepithelkarzinom und 101 Patienten (7,7 %) mit anderen Tumorhistologien.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Sie erhielten entweder Nintedanib 200 mg oral zweimal täglich in Kombination mit der intravenösen Anwendung von 75 mg/m^2 Docetaxel alle 21 Tage (n = 655) oder oral gegebenes Placebo zweimal täglich in Kombination mit 75 mg/m^2 Docetaxel alle 21 Tage (n = 659). Im Rahmen der Randomisierung erfolgte eine Stratifizierung nach *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Status (0 versus 1), Bevacizumab-Vorbehandlung (ja versus nein), Hirnmetastasen (ja versus nein) und Tumorhistologie (Plattenepithel- versus Nicht-Plattenepithelhistologie).

Die Patientenmerkmale waren zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Gesamtpopulation und innerhalb der histologischen Subgruppen ausgeglichen. In der Gesamtpopulation waren 72,7 % der Patienten Männer. Die Mehrzahl der Patienten war nicht-asiatischer Herkunft (81,6 %), das mediane Alter betrug 60,0 Jahre, der ECOG-Status zum Baseline-Zeitpunkt betrug 0 (28,6 %) oder 1 (71,3 %); ein Patient hatte einen ECOG-Status von 2 zum Baseline-Zeitpunkt. 5,8 % der Patienten hatten bei Studienbeginn stabile Hirnmetastasen und 3,8 % wurden zuvor mit Bevacizumab behandelt.
Das Krankheitsstadium wurde zum Zeitpunkt der Diagnose basierend auf *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC)/*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) Edition 6 oder Edition 7 ermittelt. In der Gesamtpopulation hatten 16,0 % der Patienten eine Erkrankung im Stadium < IIIB/IV, 22,4 % eine Erkrankung im Stadium IIIB und 61,6 % eine Erkrankung im Stadium IV. 9,2 % der Patienten wurden in die Studie mit einem zum Baseline-Zeitpunkt ermittelten lokal rezidivierten Krankheitsstadium aufgenommen. Von den Patienten mit Adenokarzinom-Histologie hatten 15,8 % eine Erkrankung im Stadium < IIIB/IV, 15,2 % hatten eine Erkrankung im Stadium IIIB und 69,0 % hatten eine Erkrankung im Stadium IV.
5,8 % der Patienten mit Adenokarzinom wurden in die Studie mit einem zum Baseline-Zeitpunkt ermittelten lokal rezidivierten Krankheitsstadium aufgenommen.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das von unabhängigen Gutachtern (*independent review committee*, IRC) auf der Grundlage der *Intent-to-treat* (ITT)-Population beurteilt und nach Histologie ausgewertet wurde. Das Gesamtüberleben (OS) war der sekundäre Hauptendpunkt. Andere Wirksamkeitsergebnisse umfassten objektive Ansprechrate, Krankheitskontrolle, Veränderung der Tumorgröße und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Zugabe von Nintedanib zu Docetaxel führte entsprechend der Ermittlung des unabhängigen Prüfkomitees (*Independent Review Committee*) zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von Progression oder Tod um 21 % für die Gesamtpopulation (*Hazard Ratio* [HR] 0,79; 95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,68-0,92; p = 0,0019). Dieses Ergebnis wurde in der Follow-Up-PFS-Analyse bestätigt, die alle zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse erfassten Ereignisse berücksichtigte (HR 0,85, 95 %-KI: 0,75-0,96; p = 0,0070). Die Analyse des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation erreichte keine statistische Signifikanz (HR 0,94; 95 %-KI: 0,83-1,05).
Es ist anzumerken, dass präspezifizierte Analysen nach Histologie ausschließlich in der Adenokarzinom-Population einen statistisch signifikanten Unterschied im OS zwischen den Behandlungsarmen zeigten (Tabelle 4).

Wie in Tabelle 4 gezeigt, führte die Zugabe von Nintedanib zu Docetaxel für die Adenokarzinom-Population zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von Progression oder Tod um 23 % (HR 0,77; 95 %-KI: 0,62-0,96). In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen zeigten verwandte Studienendpunkte wie Krankheitskontrolle und Änderung der Tumorgröße signifikante Verbesserungen.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie LUME-Lung 1 für Patienten mit Adenokarzinom-Histologie

	Vargatef + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
Progressionsfreies Überleben (PFS)* – Primäranalyse		
Patienten, n	277	285
Anzahl der Todesfälle oder Progressionen, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Medianes PFS [Monate]	4,0	2,8
HR (95 %-KI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert**	0,0193	
Progressionsfreies Überleben (PFS)* – Follow-Up-Analyse**		
Patienten, n	322	336
Anzahl der Todesfälle oder Progressionen, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Medianes PFS [Monate]	4,2	2,8
HR (95 %-KI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert**	0,0485	
Krankheitskontrolle [%]	60,2	44,0
Odds Ratio (95 %-KI)+	1,93 (1,42; 2,64)	
p-Wert+	< 0,0001	
Objektives Ansprechen [%]	4,7	3,6
Odds Ratio (95 %-KI)+	1,32 (0,61; 2,93)	
p-Wert+	0,4770	
Schrumpfung des Tumors [%]°	-7,76	-0,97
p-Wert°	0,0002	
Gesamtüberleben (OS)* **		
Patienten, n	322	336
Anzahl der Todesfälle, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medianes OS [Monate]	12,6	10,3
HR (95 %-KI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert*	0,0359	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

* Primäre PFS-Analyse, durchgeführt nach Beobachtung von 713 PFS-Ereignissen entsprechend der Beurteilung durch das IRC in der Gesamt-ITT-Population (332 Ereignisse bei Adenokarzinom-Patienten).

** Stratifiziert nach Baseline-ECOG PS (0 versus 1), Hirnmetastasen zum Baseline-Zeitpunkt (ja versus nein) und vorheriger Behandlung mit Bevacizumab (ja versus nein).

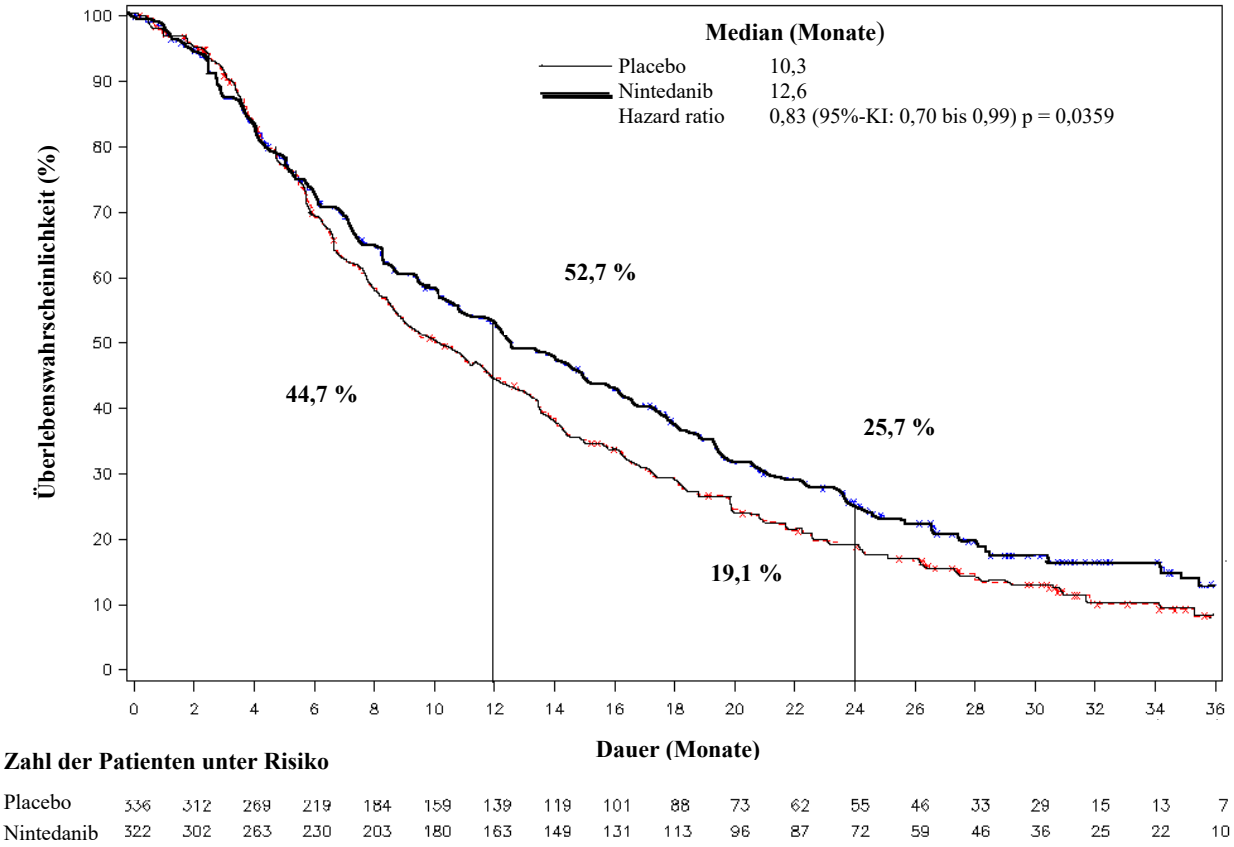
*** OS-Analyse und Follow-Up-PFS-Analyse, durchgeführt nach Beobachtung von 1 121 Todesfällen in der Gesamt-ITT-Population (535 Ereignisse bei Adenokarzinom-Patienten)

+ Odds Ratio und p-Wert wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells ermittelt, das für den Baseline-ECOG-Status (0 versus 1) adjustiert wurde.

° Adjustierter Mittelwert der besten prozentualen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und p-Wert, erhalten mittels eines ANOVA-Modells, das für Baseline-ECOG-Status (0 versus 1), Hirnmetastasen zu Baseline (ja versus nein) und vorherige Behandlung mit Bevacizumab (ja versus nein) adjustiert wurde.

Für Adenokarzinom-Patienten wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des OS zugunsten der Behandlung mit Nintedanib plus Docetaxel gezeigt, mit einer Reduktion des Sterberisikos um 17 % (HR 0,83; p = 0,0359) und einer medianen Verlängerung des OS um 2,3 Monate (10,3 versus 12,6 Monate, Abbildung 1).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patienten mit Adenokarzinom-Histologie nach Behandlungsgruppe in der LUME-Lung-1-Studie



Eine präspezifizierte Auswertung wurde in der Population der Adenokarzinom-Patienten durchgeführt, die bei Eintritt in die Studie eine besonders schlechte Prognose hatten. Dies waren Patienten, bei denen eine Progression während oder kurz nach der Erstlinientherapie vor Studieneintritt eintrat. Diese Population schloss jene Patienten mit Adenokarzinom mit ein, bei denen zur Baseline-Untersuchung eine Progression festgestellt wurde und die innerhalb von weniger als 9 Monaten seit Beginn ihrer Erstlinientherapie in die Studie aufgenommen wurden. Die Behandlung dieser Patienten mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel reduzierte das Sterberisiko um 25 % im Vergleich zu Placebo plus Docetaxel (HR 0,75; 95 %-KI: 0,60-0,92; p = 0,0073). Das mediane OS verlängerte sich um 3 Monate (Nintedanib: 10,9 Monate; Placebo: 7,9 Monate). In einer Post-hoc-Analyse bei Adenokarzinom-Patienten mit Progression und Studieneintritt ≥ 9 Monate nach Beginn ihrer Erstlinientherapie erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (HR für OS: 0,89; 95 %-KI: 0,66-1,19).
Der Anteil der Adenokarzinom-Patienten mit Krankheitsstadium < IIIB/IV zum Zeitpunkt der Diagnose war gering und zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (Placebo: 54 Patienten [16,1 %]; Nintedanib: 50 Patienten, [15,5 %]). Die HR für PFS und OS betrug bei diesen Patienten 1,24 (95 %-KI: 0,68, 2,28) bzw. 1,09 (95 %-KI: 0,70, 1,70). Die Stichprobengröße war jedoch klein, es gab keine signifikante Interaktion und das KI war breit und schloss die HR für das OS der Gesamt-Adenokarzinom-Population ein.

Lebensqualität
Die Behandlung mit Nintedanib verlängerte die Zeit bis zu einer Verschlechterung der präspezifizierten Symptome Husten, Atemnot und Schmerzen nicht signifikant, führte jedoch zu einer signifikanten Verschlechterung in der Symptomskala für Diarrhoe. Dennoch war insgesamt der verzeichnete Behandlungserfolg mit Nintedanib nicht mit einer Beeinträchtigung der subjektiv berichteten Lebensqualität verbunden.

Auswirkung auf das QT-Intervall
QT-/QTc-Messungen wurden in einer eigens dafür durchgeführten Studie aufgezeichnet und

analysiert, die eine Monotherapie mit Nintedanib mit einer Monotherapie mit Sunitinib bei Patienten mit Nierenzellkarzinom verglich. In dieser Studie verlängerten orale Einzeldosen von 200 mg Nintedanib sowie orale Mehrfachdosen von 200 mg Nintedanib, die zweimal täglich für 15 Tage verabreicht wurden, das QTcF-Intervall nicht. Es wurde jedoch keine umfassende QT-Studie von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel durchgeführt.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vargatef eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nintedanib erreichte maximale Plasmakonzentrationen ca. 2-4 Stunden nach oraler Gabe als Weichgelatinekapsel nach Nahrungsaufnahme (Bereich 0,5-8 Stunden). Die absolute Bioverfügbarkeit einer 100-mg-Dosis betrug bei gesunden Probanden 4,69 % (90 %-KI: 3,615-6,078). Resorption und Bioverfügbarkeit sind durch Transportereffekte und einen erheblichen First-Pass-Effekt verringert. Die Exposition gegenüber Nintedanib stieg im Dosisbereich von 50-450 mg einmal täglich und 150-300 mg zweimal täglich dosisproportional an. Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden spätestens nach einwöchiger Einnahme erreicht.

Nach Nahrungsaufnahme war die Nintedanib-Exposition im Vergleich zur nüchternen Einnahme um etwa 20 % erhöht (KI: 95,3-152,5 %) und die Resorption war verzögert (mediane t_{max} nüchtern: 2,00 Stunden; nicht nüchtern: 3,98 Stunden).
In einer *In-vitro*-Studie hatte das Mischen von Nintedanib Kapseln mit einer kleinen Menge Apfelmus oder Schokoladenpudding für bis zu 15 Minuten keine Auswirkungen auf die pharmazeutische Qualität. Bei längerem Aussetzen gegenüber weicher Nahrung wurde ein Aufquellen und eine Verformung der Kapseln aufgrund von Wasseraufnahme durch die Gelatinekapselhülle beobachtet. Daher ist bei Einnahme der Kapseln mit weicher Nahrung nicht mit einer veränderten klinischen Wirkung zu rechnen, wenn die Einnahme sofort erfolgt.

Verteilung
Nintedanib folgt mindestens einer zweiphasigen Dispositionskinetik. Nach intravenöser Infusion wurde ein hohes Verteilungsvolumen (V_{ss}: 1 050 l, 45,0 % gKV) beobachtet.

Die *In-vitro*-Proteinbindung von Nintedanib in menschlichem Plasma war mit einer gebundenen Fraktion von 97,8 % hoch. Serumalbumin wird als das Hauptbindungsprotein betrachtet. Nintedanib wird vorzugsweise in Plasma mit einem Blut-Plasma-Verhältnis von 0,869 verteilt.

Biotransformation
Die vorherrschende Stoffwechselreaktion für Nintedanib ist die hydrolytische Spaltung durch Esterasen, die den freien Säureanteil BIBF 1202 ergibt. BIBF 1202 wird anschließend durch UGT-Enzyme (UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 und UGT 1A10) zu BIBF-1202-Glucuronid umgesetzt.

Die Biotransformation von Nintedanib erfolgte nur in geringem Umfang über CYP-Stoffwechselwege, wobei CYP 3A4 das überwiegend beteiligte Enzym war. Der CYP-abhängige Hauptmetabolit konnte in der ADME-Studie am Menschen im Plasma nicht nachgewiesen werden. *In vitro* machte der CYP-abhängige Stoffwechsel etwa 5 % im Vergleich zu etwa 25 % Esterspaltung aus.
In präklinischen *In-vivo*-Experimenten zeigte BIBF 1202 trotz seiner Aktivität an den Zielrezeptoren des Wirkstoffs keine Wirksamkeit.

Elimination
Die Gesamt-Plasmaclearance nach intravenöser Infusion war hoch (CL: 1 390 ml/min, 28,8 % gKV). Die renale Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs innerhalb von 48 Stunden betrug etwa 0,05 %

der Dosis (31,5 % gKV) nach oraler Gabe und etwa 1,4 % der Dosis (24,2 % gKV) nach intravenöser Verabreichung; die renale Clearance betrug 20 ml/min (32,6 % gKV). Der Hauptweg der Elimination des radioaktiv markierten Arzneimittels [14C] Nintedanib nach oraler Gabe erfolgte über fäkale/biliäre Ausscheidung (93,4 % der Dosis, 2,61 % gKV).
Der Beitrag der renalen Ausscheidung zur Gesamt-Clearance war gering (0,649 % der Dosis, 26,3 % gKV).
Die Gesamtrückgewinnung (Recovery) wurde innerhalb von 4 Tagen nach der Dosierung als abgeschlossen (über 90 %) betrachtet. Die terminale Halbwertszeit von Nintedanib betrug zwischen 10 und 15 Std (gKV % ca. 50 %).

Linearität/Nicht-Linearität
Die Pharmakokinetik von Nintedanib kann bezüglich der Zeit als linear betrachtet werden (d. h. Einzeldosisdaten können auf Mehrfachdosisdaten extrapoliert werden). Die Akkumulation nach Mehrfachgabe betrug das 1,04-Fache für C_{max} und das 1,38-Fache für AUC_{τ}. Die Nintedanib-Talspiegel blieben für mehr als ein Jahr stabil.

Weitere Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen

Biotransformation
Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Nintedanib und CYP-Substraten, CYP-Inhibitoren oder CYP-Induktoren sind nicht zu erwarten, da Nintedanib, BIBF 1202 und BIBF-1202-Glucuronid weder CYP-Enzyme in präklinischen Studien inhibierten oder induzierten, noch Nintedanib durch CYP-Enzyme in einem relevanten Umfang metabolisiert wurde.

Transport
Nintedanib ist ein P-gp-Substrat. Bezüglich des Wechselwirkungspotenzials von Nintedanib mit diesem Transporter siehe Abschnitt 4.5. Für Nintedanib wurde *in vitro* gezeigt, dass es kein Substrat oder Inhibitor von OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 oder MRP-2 ist. Nintedanib ist ebenfalls kein Substrat von BCRP. *In vitro* wurde nur ein schwaches inhibitorisches Potenzial auf OCT-1, BCRP und P-gp beobachtet, welchem geringe klinische Bedeutung beigemessen wird. Das Gleiche gilt für Nintedanib als Substrat von OCT-1.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
In explorativen pharmakokinetischen Analysen der unerwünschten Ereignisse schien eine höhere Nintedanib-Exposition mit Erhöhungen der Leberenzyme in Verbindung zu stehen, jedoch nicht mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen.
PK-Wirksamkeitsanalysen wurden für klinische Endpunkte nicht durchgeführt. Die logistische Regression ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Nintedanib-Exposition und der DCE-MRT-Reaktion.

Populationspharmakokinetische Analysen bei besonderen Patientengruppen
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nintedanib waren bei gesunden Probanden, Krebspatienten und Patienten der Zielgruppe ähnlich. Die Nintedanib-Exposition wurde nicht durch Geschlecht (korrigiert nach Körpergewicht), leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörung (geschätzt anhand der Kreatinin-Clearance), Lebermetastasen, ECOG-Status, Alkoholkonsum und P-gp-Genotyp beeinflusst.

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten mäßige Auswirkungen auf die Nintedanib-Exposition abhängig von Alter, Körpergewicht und ethnischer Zugehörigkeit (siehe unten). Aufgrund der in der klinischen LUME-Lung-1-Studie beobachteten hohen interindividuellen Variabilität der Exposition werden diese Effekte nicht als klinisch relevant betrachtet. Bei Patienten mit mehreren dieser Risikofaktoren wird jedoch eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Alter
Die Nintedanib-Exposition stieg mit dem Alter linear an. Die $AUC_{\tau,ss}$ verringerte sich um 16 % bei einem 45 Jahre alten Patienten (5. Perzentil) und stieg um 13 % bei einem 76 Jahre alten Patienten

(95. Perzentil) relativ zu einem Patienten mit einem medianen Alter von 62 Jahren. Der durch die Analyse abgedeckte Altersbereich betrug 29 bis 85 Jahre; ca. 5 % der Population waren älter als 75 Jahre.

Körpergewicht
Es wurde eine inverse Korrelation zwischen Körpergewicht und der Nintedanib-Exposition beobachtet. Die $AUC_{\tau,ss}$ stieg um 25 % bei einem 50 kg schweren Patienten (5. Perzentil) und verringerte sich um 19 % bei einem 100 kg schweren Patienten (95. Perzentil) relativ zu einem Patienten mit einem medianen Gewicht von 71,5 kg.

Ethnische Zugehörigkeit
Das Populationsmittel der Nintedanib-Exposition war bei chinesischen, taiwanesischen und indischen Patienten 33-50 % und bei japanischen Patienten 16 % höher, während es bei Koreanern im Vergleich zu Kaukasiern 16-22 % niedriger war (relativ zum Körpergewicht korrigiert). Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Exposition werden diese Effekte nicht als klinisch relevant betrachtet. Daten von schwarzen Personen waren sehr begrenzt, lagen jedoch im gleichen Bereich wie für Kaukasier.

Leberfunktionsstörung
In einer gezielten Einzeldosisstudie der Phase I war die Nintedanib-Exposition basierend auf C_{max} und AUC bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) im Vergleich zu gesunden Probanden 2,2-fach höher (90 %-KI 1,3-3,7 für C_{max} bzw.1,2-3,8 für AUC). Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die Exposition im Vergleich zu gesunden Probanden basierend auf C_{max} 7,6-fach höher (90 %-KI 4,4-13,2) und basierend auf AUC 8,7-fach höher (90 %-KI 5,7-13,1). Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) wurden nicht untersucht.

Begleittherapie mit oralen hormonellen Kontrazeptiva
In einer speziellen PK-Studie erhielten weibliche Patienten mit SSc-ILD eine Einzeldosis einer Kombination aus 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel vor und nach der zweimal täglichen Gabe von 150 mg Nintedanib über mindestens 10 Tage. Die adjustierten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) betrugen 117 % (108 %-127 %; C_{max}) bzw. 101 % (93 %-111 %; $AUC_{0\text{-}tz}$) für Ethinylestradiol und 101 % (90 %-113 %; C_{max}) bzw. 96 % (91 %-102 %; $AUC_{0\text{-}tz}$) für Levonorgestrel (n = 15), was darauf hindeutet, dass die gleichzeitige Gabe von Nintedanib keine nennenswerten Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol und Levonorgestrel hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxikologie
Toxizitätsstudien nach einmaliger Gabe an Ratten und Mäusen zeigten ein geringes akutes toxisches Potenzial von Nintedanib. In Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe an Ratten standen Nebenwirkungen (z. B. Verdickung der Epiphysenfugen, Läsionen an den Schneidezähnen) meist mit dem Wirkmechanismus (d. h. VEGFR-2-Inhibition) von Nintedanib in Zusammenhang. Diese Veränderungen sind von anderen VEGFR-2-Inhibitoren bekannt und können als Klasseneffekte betrachtet werden.

Diarrhoe und Erbrechen, begleitet von einer reduzierten Nahrungsaufnahme und Körpergewichtsverlust, wurden in Toxizitätsstudien an Nicht-Nagern beobachtet.

Es gab keine Anzeichen von erhöhten Leberenzymen bei Ratten, Hunden und Cynomolgus-Affen. Ein leichter Anstieg von Leberenzymen, der nicht auf schwerwiegende Nebenwirkungen wie Diarrhoe zurückzuführen war, wurde ausschließlich bei Rhesusaffen beobachtet.

Reproduktionstoxizität
Eine Studie zur männlichen Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bis zur Implantation an Ratten zeigte keine Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane und die männliche

Fertilität.

Bei Ratten wurden eine embryofetale Letalität und teratogene Wirkungen bei Expositionen beobachtet, die niedriger waren als die Humanexposition bei der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von 200 mg zweimal täglich. Auswirkungen auf die Entwicklung des Achsenskeletts und auf die Entwicklung der großen Arterien wurden ebenfalls bei subtherapeutischen Expositionen festgestellt.

Bei Kaninchen wurde eine embryofetale Letalität bei einer Exposition beobachtet, die etwa 8-fach höher als die MRHD war. Teratogene Effekte auf die Aortenbögen in Verbindung mit Herz und Urogenitalsystem wurden bei einer Exposition festgestellt, die 4-fach höher als die MRHD war, und auf die embryofetale Entwicklung des Achsenskeletts bei einer Exposition, die 3-fach höher als die MRHD war.

Bei Ratten wurden geringe Mengen von radioaktiv markiertem Nintedanib und/oder dessen Metaboliten (≤ 0,5 % der verabreichten Dosis) in die Milch ausgeschieden.

Studien zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potenzial für Nintedanib.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mittelkettige Triglyceride
Hartfett
Phospholipide aus Sojabohnen (E322)

Kapselhülle
Gelatine
Glycerol (85 %)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit je 10 Kapseln.

Vargatef 100 mg Weichkapseln
Packungsgrößen: 60 oder 120 Kapseln oder Bündelpackung mit 120 (2 × 60) Kapseln (2 Umkartons mit je 60 Kapseln, mit einer Kunststofffolie umwickelt).

Vargatef 150 mg Weichkapseln
Packungsgröße: 60 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Kontakt mit dem Kapselinhalt sollten die Hände unverzüglich mit reichlich Wasser abgewaschen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Vargatef 100 mg Weichkapseln
EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg Weichkapseln
EU/1/14/954/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. November 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. August 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
DEUTSCHLAND

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (100 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vargatef 100 mg Weichkapseln
Nintedanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Soja. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 × 1 Weichkapsel
120 × 1 Weichkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vargatef 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (100 mg – 60 Kapseln für Bündelpackung – ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vargatef 100 mg Weichkapseln
Nintedanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Soja. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 × 1 Weichkapsel. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/954/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vargatef 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG (100 mg – Bündelpackung mit 120 Kapseln – mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vargatef 100 mg Weichkapseln
Nintedanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 120 (2 Packungen mit 60 × 1) Weichkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/954/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vargatef 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (150 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vargatef 150 mg Weichkapseln
Nintedanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 150 mg Nintedanib (als Esilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Soja. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 × 1 Weichkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/954/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vargatef 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (100 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vargatef 100 mg Kapseln
Nintedanib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Nicht vor der Anwendung öffnen.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (150 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vargatef 150 mg Kapseln
Nintedanib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Nicht vor der Anwendung öffnen.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Vargatef 100 mg Weichkapseln
Nintedanib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vargatef und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vargatef beachten?
3. Wie ist Vargatef einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vargatef aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Vargatef und wofür wird es angewendet?

Vargatef-Kapseln enthalten den Wirkstoff Nintedanib. Nintedanib blockiert die Aktivität einer Gruppe von Proteinen, die an der Bildung neuer Blutgefäße beteiligt sind, die Krebszellen zu ihrer Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff benötigen. Durch die Blockierung der Aktivität dieser Proteine kann Nintedanib das Wachstum und die Ausbreitung von Krebszellen hemmen.

Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit einem anderen Arzneimittel gegen Krebs (Docetaxel) zur Behandlung eines Lungenkrebses verwendet, der als nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) bezeichnet wird. Es ist für erwachsene Patienten mit einem bestimmten Typ von NSCLC („*Adenokarzinom*“) bestimmt, die bereits eine Behandlung mit einem anderen Arzneimittel gegen diesen Krebs erhalten haben, deren Tumor jedoch wieder zu wachsen begonnen hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vargatef beachten?

Vargatef darf nicht eingenommen werden
- wenn Sie allergisch gegen Nintedanib, gegen Erdnuss oder Soja oder gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vargatef einnehmen,
- wenn Sie Leberbeschwerden haben oder hatten, wenn Sie Blutungsprobleme haben oder hatten, insbesondere kürzlich Blutungen in der Lunge.
- wenn Sie Nierenprobleme haben oder hatten oder wenn in Ihrem Urin eine erhöhte Menge an Protein nachgewiesen wurde.
- wenn Sie blutverdünnende Arzneimittel (wie Warfarin, Phenprocoumon, Heparin oder Acetylsalicylsäure) nehmen, um Blutgerinnsel zu verhindern. Die Behandlung mit Vargatef kann zu einem höheren Blutungsrisiko führen.
- wenn Sie sich kürzlich einer Operation unterzogen haben oder planen, sich einer Operation zu unterziehen. Nintedanib kann die Art und Weise, wie Ihre Wunden heilen, beeinflussen.

Deshalb wird die Behandlung mit Vargatef in der Regel unterbrochen, wenn Sie sich einer Operation unterziehen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann die Behandlung mit diesem Arzneimittel fortgesetzt werden kann.
- wenn Sie Krebs haben, der auf das Gehirn übergegriffen hat.
- wenn Sie Bluthochdruck haben.
- wenn Sie ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten.

Auf der Grundlage dieser Informationen kann Ihr Arzt einige Blutuntersuchungen durchführen, zum Beispiel um Ihre Leberfunktion zu prüfen und festzustellen, wie schnell Ihr Blut gerinnen kann. Ihr Arzt wird die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit Ihnen besprechen und entscheiden, ob Sie Vargatef erhalten können.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich während der Einnahme dieses Arzneimittels,
- wenn Sie Durchfall bekommen. Es ist wichtig, den Durchfall gleich beim Auftreten erster Anzeichen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.).
- wenn Sie erbrechen oder Ihnen schlecht ist (Übelkeit).
- wenn Sie ungeklärte Symptome wie z. B. Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß (Gelbsucht), dunklen oder bräunlichen (teefarbenen) Harn, Schmerzen im oberen rechten Bauchbereich (Abdomen) haben, schneller als üblich bluten oder Blutergüsse bekommen oder sich müde fühlen. Dies könnten Symptome einer schwerwiegenden Lebererkrankung sein.
- wenn Sie Fieber, Schüttelfrost, eine schnelle Atmung oder einen schnellen Herzschlag bekommen. Dabei könnte es sich um Anzeichen einer Infektion oder einer Infektion des Blutes (Sepsis) handeln (siehe Abschnitt 4.).
- wenn bei Ihnen starke Schmerzen im Bauchbereich, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen oder ein gespannter oder aufgeblähter Bauch auftreten, da dies Symptome für ein Loch in der Darmwand sein können („gastrointestinale Perforation“).
- wenn bei Ihnen eine Kombination einiger oder aller der folgenden Symptome auftritt: plötzliche starke Bauchschmerzen oder -krämpfe, rotes Blut im Stuhl, Durchfall oder Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen. Denn dies könnten Symptome einer Darmentzündung aufgrund einer verminderten Durchblutung („ischämische Kolitis“) sein.
- wenn bei Ihnen Schmerzen, Schwellung, Rötung, Wärme in einem der Gliedmaßen oder Schmerzen im Brustkorb und Atemschwierigkeiten auftreten, da dies Symptome eines Blutgerinnsels in einer Vene sein können.
- wenn Sie eine schwerere Blutung haben.
- wenn bei Ihnen ein Druckgefühl oder Schmerzen im Brustkorb, üblicherweise auf der linken Seite, Nacken-, Kiefer-, Schulter- oder Armschmerzen, ein schneller Herzschlag, Kurzatmigkeit, Übelkeit oder Erbrechen auftreten, da dies Symptome eines Herzinfarkts sein können.
- wenn bei Ihnen Symptome wie Kopfschmerzen, Änderungen des Sehvermögens, Verwirrtheit, Krämpfe (Anfälle) oder andere neurologische Störungen wie Schwäche in einem Arm oder Bein, mit oder ohne hohen Blutdruck, auftreten. Diese könnten Symptome einer Erkrankung des Gehirns sein, die posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) genannt wird.
- wenn eine der möglichen Nebenwirkungen schwerwiegend wird (siehe Abschnitt 4.).

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von Lungenkrebs (NSCLC) untersucht und darf daher nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Einnahme von Vargatef zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Dieses Arzneimittel kann Wechselwirkungen mit bestimmten anderen Arzneimitteln haben. Die folgenden Arzneimittel können die Blutspiegel von Nintedanib, dem Wirkstoff von Vargatef, erhöhen und damit das Risiko für Nebenwirkungen vergrößern (siehe Abschnitt 4.):
- Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Erythromycin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)

Die folgenden Arzneimittel können die Blutspiegel von Nintedanib verringern und somit zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Vargatef führen:
- Rifampicin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Tuberkulose)
- Carbamazepin, Phenytoin (zur Behandlung von Krampfanfällen)
- Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft ein, da es das ungeborene Kind schädigen und Geburtsfehler verursachen kann.

Empfängnisverhütung
- Frauen, die schwanger werden können, müssen zu Beginn der Einnahme von Vargatef, während der Einnahme von Vargatef und für mindestens 3 Monate nach Behandlungsende eine sehr wirksame Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- Sie sollten mit Ihrem Arzt darüber sprechen, welche Verhütungsmethoden für Sie am besten geeignet sind.
- Erbrechen und/oder Durchfall sowie andere Magen-Darm-Erkrankungen können die Aufnahme hormoneller Verhütungsmittel (Kontrazeptiva) zum Einnehmen wie z. B. der Pille vermindern und dadurch deren Wirksamkeit abschwächen. Sprechen Sie daher in diesem Fall mit Ihrem Arzt über andere, besser geeignete Verhütungsmethoden.
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der Behandlung mit Vargatef schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht und ein gestilltes Kind schädigen kann. Frauen sollten daher während der Behandlung mit Vargatef nicht stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit
Die Wirkung dieses Arzneimittels auf die menschliche Zeugungs-/Gebärfähigkeit wurde nicht untersucht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Vargatef kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Sie sollten kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich krank fühlen.

Vargatef enthält Soja
Die Kapseln enthalten Phospholipide aus Sojabohnen. Dieses Arzneimittel darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind.

3. Wie ist Vargatef einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vargatef darf nicht am selben Tag eingenommen werden, an dem Sie Ihre Chemotherapie mit

Docetaxel erhalten.

Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen mit Wasser und zerkauen Sie diese nicht. Es wird empfohlen, die Kapseln zu einer Mahlzeit einzunehmen, d. h. während oder unmittelbar vor oder nach einer Mahlzeit.
Die Kapsel nicht öffnen oder zerkleinern (siehe Abschnitt 5.).

Die empfohlene Dosis beträgt vier Kapseln täglich (dies sind insgesamt 400 mg Nintedanib pro Tag). Nehmen Sie nicht mehr als diese Dosis ein.

Diese tägliche Dosis sollte aufgeteilt in zwei Dosen zu je zwei Kapseln in einem Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden, zum Beispiel zwei Kapseln morgens und zwei Kapseln abends. Diese beiden Dosen sollten jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Diese Art der Einnahme des Arzneimittels gewährleistet, dass eine gleichbleibende Menge Nintedanib im Körper aufrechterhalten wird.

Dosisreduktion
Wenn Sie die empfohlene Dosis von 400 mg pro Tag aufgrund von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.) nicht vertragen können, kann Ihr Arzt die Tagesdosis von Vargatef reduzieren. Reduzieren Sie die Dosis nicht selbst, oder beenden Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Ihr Arzt kann die empfohlene Dosis auf 300 mg pro Tag (zwei Kapseln mit je 150 mg) reduzieren. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen Vargatef 150 mg Weichkapseln für Ihre Behandlung verschreiben.

Falls erforderlich, kann Ihr Arzt Ihre Tagesdosis weiter auf 200 mg pro Tag (zwei Kapseln mit je 100 mg) reduzieren. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen Kapseln in der geeigneten Stärke verschreiben.

Sie sollten in beiden Fällen eine Kapsel der entsprechenden Stärke zweimal täglich in einem Abstand von ungefähr 12 Stunden (zum Beispiel morgens und abends) etwa zur gleichen Tageszeit zu einer Mahlzeit einnehmen.

Falls Ihr Arzt Ihre Chemotherapie mit Docetaxel beendet hat, sollten Sie Vargatef weiterhin zweimal täglich einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Vargatef eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung.

Wenn Sie die Einnahme von Vargatef vergessen haben
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis Vargatef wie geplant zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt und in der von Ihrem Arzt oder Apotheker empfohlenen Dosis ein.

Wenn Sie die Einnahme von Vargatef abbrechen
Brechen Sie die Einnahme von Vargatef nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Es ist wichtig, dieses Arzneimittel jeden Tag einzunehmen, so lange wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Wenn Sie dieses Arzneimittel nicht wie von Ihrem Arzt verschrieben einnehmen, hat diese Krebsbehandlung möglicherweise nicht die gewünschte Wirkung.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sie müssen besonders aufmerksam sein, wenn Sie die folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit Vargatef bekommen:

- ***Durchfall*** *(sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)*

Durchfall kann zu einem Verlust von Flüssigkeit und wichtigen Salzen (Elektrolyte wie Natrium oder Kalium) im Körper führen. Trinken Sie bei den ersten Anzeichen von Durchfall viel Flüssigkeit und nehmen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt auf. Beginnen Sie nach vorheriger Rücksprache mit Ihrem Arzt so schnell wie möglich mit einer geeigneten Behandlung gegen Durchfall, z. B. mit Loperamid.

- ***Febrile Neutropenie*** *und* ***Sepsis*** (Verminderung der weißen Blutkörperchen mit gleichzeitiger Entwicklung von Fieber) *(häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)*

Die Behandlung mit Vargatef kann zu einer verringerten Anzahl eines Typs von weißen Blutkörperchen führen *(Neutropenie)*, die für die Reaktion des Körpers gegen bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen wichtig sind. Als Folge der Neutropenie können Fieber *(febrile Neutropenie)* und eine Infektion des Blutes *(Sepsis)* auftreten. Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Fieber, Schüttelfrost, eine schnelle Atmung oder einen schnellen Herzschlag bekommen.
Während der Behandlung mit Vargatef wird Ihr Arzt regelmäßig Ihre Blutkörperchen überwachen und Sie auf Anzeichen einer Infektion wie Entzündung, Fieber oder Müdigkeit untersuchen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit diesem Arzneimittel beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Durchfall – siehe oben
- Schmerzhaftes, taubes und/oder kribbelndes Gefühl in Fingern und Zehen *(periphere Neuropathie)*
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schmerzen im Bauch (Abdomen)
- Blutungen
- Verringerte Anzahl der weißen Blutkörperchen *(Neutropenie)*
- Entzündung der Schleimhäute des Verdauungstrakts, einschließlich wunde Stellen und Geschwüre im Mund *(Mukositis, einschließlich Stomatitis)*
- Hautausschlag
- Appetitverlust
- Elektrolytungleichgewicht
- Erhöhte Leberenzymwerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase im Blut) im Blut, wie durch Blutuntersuchungen festgestellt
- Haarausfall (Alopezie)

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutvergiftung *(Sepsis)* – siehe oben
- Verringerte Anzahl der weißen Blutkörperchen, begleitet von Fieber (*febrile Neutropenie*)
- Blutgerinnsel in den Venen *(venöse Thromboembolie)*, vor allem in den Beinen (Symptome sind unter anderem Schmerzen, Rötung, Schwellung und Wärme in einem der Gliedmaßen), von wo aus sie über die Blutgefäße in die Lungen gelangen und Schmerzen im Brustkorb sowie Atemschwierigkeiten verursachen können (wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt)
- Hoher Blutdruck *(Hypertonie)*
- Flüssigkeitsverlust *(Dehydratation)*
- Abszesse
- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (*Thrombozytopenie*)
- Gelbsucht *(Hyperbilirubinämie)*
- Erhöhte Leberenzymwerte (Gamma-Glutamyltransferase) im Blut, wie durch Blutuntersuchungen festgestellt
- Gewichtsabnahme

- Juckreiz
- Kopfschmerzen
- Erhöhte Menge an Protein im Urin *(Proteinurie)*

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Auftreten von Löchern in der Darmwand *(gastrointestinale Perforation)*
- Schwerwiegende Lebererkrankung
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse *(Pankreatitis)*
- Herzinfarkt
- Nierenversagen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Dickdarmentzündung
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)
- Erkrankung des Gehirns mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Änderungen des Sehvermögens, Verwirrtheit, Krämpfe (Anfälle) oder anderen neurologischen Störungen wie Schwäche in einem Arm oder Bein, mit oder ohne hohen Blutdruck (posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vargatef aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, der Bündelfolie und den Blisterpackungen angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Blisterpackung, die die Kapseln enthält, ist geöffnet oder eine Kapsel ist aufgebrochen.
Wenn Sie mit dem Kapselinhalt in Berührung gekommen sind, waschen Sie sich unverzüglich die Hände mit reichlich Wasser (siehe Abschnitt 3.).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vargatef enthält
- Der Wirkstoff ist: Nintedanib. Jede Weichkapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat).

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: mittelkettige Triglyceride, Hartfett, Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
Kapselhülle: Gelatine, Glycerol (85 %), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172),

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)

Wie Vargatef aussieht und Inhalt der Packung
Vargatef 100 mg Weichkapseln (Kapseln) sind pfirsichfarbene, opake, längliche Kapseln (ca. 16 x 6 mm), auf einer Seite markiert mit dem Boehringer Ingelheim Firmensymbol und der Zahl „100“.

Es sind drei Packungsgrößen Vargatef 100 mg Weichkapseln erhältlich:
- Eine Faltschachtel mit 60 Kapseln (6 Aluminiumblisterpackungen mit je 10 Kapseln).
- Eine Faltschachtel mit 120 Kapseln (12 Aluminiumblisterpackungen mit je 10 Kapseln).
- Eine Bündelpackung mit 120 Kapseln (2 Faltschachteln mit je 60 Kapseln, die mittels Verpackungsfolie gebündelt sind).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen von Vargatef 100 mg Weichkapseln in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 2800

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

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

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

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Vargatef 150 mg Weichkapseln
Nintedanib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vargatef und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vargatef beachten?
3. Wie ist Vargatef einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vargatef aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Vargatef und wofür wird es angewendet?

Vargatef-Kapseln enthalten den Wirkstoff Nintedanib. Nintedanib blockiert die Aktivität einer Gruppe von Proteinen, die an der Bildung neuer Blutgefäße beteiligt sind, die Krebszellen zu ihrer Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff benötigen. Durch die Blockierung der Aktivität dieser Proteine kann Nintedanib das Wachstum und die Ausbreitung von Krebszellen hemmen.

Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit einem anderen Arzneimittel gegen Krebs (Docetaxel) zur Behandlung eines Lungenkrebses verwendet, der als nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) bezeichnet wird. Es ist für erwachsene Patienten mit einem bestimmten Typ von NSCLC („*Adenokarzinom*“) bestimmt, die bereits eine Behandlung mit einem anderen Arzneimittel gegen diesen Krebs erhalten haben, deren Tumor jedoch wieder zu wachsen begonnen hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vargatef beachten?

Vargatef darf nicht eingenommen werden
- wenn Sie allergisch gegen Nintedanib, gegen Erdnuss oder Soja oder gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vargatef einnehmen,
- wenn Sie Leberbeschwerden haben oder hatten, wenn Sie Blutungsprobleme haben oder hatten, insbesondere kürzlich Blutungen in der Lunge.
- wenn Sie Nierenprobleme haben oder hatten oder wenn in Ihrem Urin eine erhöhte Menge an Protein nachgewiesen wurde.
- wenn Sie blutverdünnende Arzneimittel (wie Warfarin, Phenprocoumon, Heparin oder Acetylsalicylsäure) nehmen, um Blutgerinnsel zu verhindern. Die Behandlung mit Vargatef kann zu einem höheren Blutungsrisiko führen.
- wenn Sie sich kürzlich einer Operation unterzogen haben oder planen, sich einer Operation zu unterziehen. Nintedanib kann die Art und Weise, wie Ihre Wunden heilen, beeinflussen.

Deshalb wird die Behandlung mit Vargatef in der Regel unterbrochen, wenn Sie sich einer Operation unterziehen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann die Behandlung mit diesem Arzneimittel fortgesetzt werden kann.
- wenn Sie Krebs haben, der auf das Gehirn übergegriffen hat.
- wenn Sie Bluthochdruck haben.
- wenn Sie ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten.

Auf der Grundlage dieser Informationen kann Ihr Arzt einige Blutuntersuchungen durchführen, zum Beispiel um Ihre Leberfunktion zu prüfen und festzustellen, wie schnell Ihr Blut gerinnen kann. Ihr Arzt wird die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit Ihnen besprechen und entscheiden, ob Sie Vargatef erhalten können.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich während der Einnahme dieses Arzneimittels,
- wenn Sie Durchfall bekommen. Es ist wichtig, den Durchfall gleich beim Auftreten erster Anzeichen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.).
- wenn Sie erbrechen oder Ihnen schlecht ist (Übelkeit).
- wenn Sie ungeklärte Symptome wie z. B. Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß (Gelbsucht), dunklen oder bräunlichen (teefarbenen) Harn, Schmerzen im oberen rechten Bauchbereich (Abdomen) haben, schneller als üblich bluten oder Blutergüsse bekommen oder sich müde fühlen. Dies könnten Symptome einer schwerwiegenden Lebererkrankung sein.
- wenn Sie Fieber, Schüttelfrost, eine schnelle Atmung oder einen schnellen Herzschlag bekommen. Dabei könnte es sich um Anzeichen einer Infektion oder einer Infektion des Blutes (Sepsis) handeln (siehe Abschnitt 4.).
- wenn bei Ihnen starke Schmerzen im Bauchbereich, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen oder ein gespannter oder aufgeblähter Bauch auftreten, da dies Symptome für ein Loch in der Darmwand sein können („gastrointestinale Perforation“).
- wenn bei Ihnen eine Kombination einiger oder aller der folgenden Symptome auftritt: plötzliche starke Bauchschmerzen oder -krämpfe, rotes Blut im Stuhl, Durchfall oder Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen. Denn dies könnten Symptome einer Darmentzündung aufgrund einer verminderten Durchblutung („ischämische Kolitis“) sein.
- wenn bei Ihnen Schmerzen, Schwellung, Rötung, Wärme in einem der Gliedmaßen oder Schmerzen im Brustkorb und Atemschwierigkeiten auftreten, da dies Symptome eines Blutgerinnsels in einer Vene sein können.
- wenn Sie eine schwerere Blutung haben.
- wenn bei Ihnen ein Druckgefühl oder Schmerzen im Brustkorb, üblicherweise auf der linken Seite, Nacken-, Kiefer-, Schulter- oder Armschmerzen, ein schneller Herzschlag, Kurzatmigkeit, Übelkeit oder Erbrechen auftreten, da dies Symptome eines Herzinfarkts sein können.
- wenn bei Ihnen Symptome wie Kopfschmerzen, Änderungen des Sehvermögens, Verwirrtheit, Krämpfe (Anfälle) oder andere neurologische Störungen wie Schwäche in einem Arm oder Bein, mit oder ohne hohen Blutdruck, auftreten. Diese könnten Symptome einer Erkrankung des Gehirns sein, die posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) genannt wird.
- wenn eine der möglichen Nebenwirkungen schwerwiegend wird (siehe Abschnitt 4.).

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von Lungenkrebs (NSCLC) untersucht und darf daher nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Einnahme von Vargatef zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Dieses Arzneimittel kann Wechselwirkungen mit bestimmten anderen Arzneimitteln haben. Die folgenden Arzneimittel können die Blutspiegel von Nintedanib, dem Wirkstoff von Vargatef, erhöhen und damit das Risiko für Nebenwirkungen vergrößern (siehe Abschnitt 4.):
- Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Erythromycin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)

Die folgenden Arzneimittel können die Blutspiegel von Nintedanib verringern und somit zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Vargatef führen:
- Rifampicin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Tuberkulose)
- Carbamazepin, Phenytoin (zur Behandlung von Krampfanfällen)
- Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft
Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft ein, da es das ungeborene Kind schädigen und Geburtsfehler verursachen kann.

Empfängnisverhütung
- Frauen, die schwanger werden können, müssen zu Beginn der Einnahme von Vargatef, während der Einnahme von Vargatef und für mindestens 3 Monate nach Behandlungsende eine sehr wirksame Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- Sie sollten mit Ihrem Arzt darüber sprechen, welche Verhütungsmethoden für Sie am besten geeignet sind.
- Erbrechen und/oder Durchfall sowie andere Magen-Darm-Erkrankungen können die Aufnahme hormoneller Verhütungsmittel (Kontrazeptiva) zum Einnehmen wie z. B. der Pille vermindern und dadurch deren Wirksamkeit abschwächen. Sprechen Sie daher in diesem Fall mit Ihrem Arzt über andere, besser geeignete Verhütungsmethoden.
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der Behandlung mit Vargatef schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht und ein gestilltes Kind schädigen kann. Frauen sollten daher während der Behandlung mit Vargatef nicht stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit
Die Wirkung dieses Arzneimittels auf die menschliche Zeugungs-/Gebärfähigkeit wurde nicht untersucht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Vargatef kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Sie sollten kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich krank fühlen.

Vargatef enthält Soja
Die Kapseln enthalten Phospholipide aus Sojabohnen. Dieses Arzneimittel darf nicht eingenommen werden, wenn Sie allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind.

3. Wie ist Vargatef einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vargatef darf nicht am selben Tag eingenommen werden, an dem Sie Ihre Chemotherapie mit

Docetaxel erhalten.

Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen mit Wasser und zerkauen Sie diese nicht. Es wird empfohlen, die Kapsel zu einer Mahlzeit einzunehmen, d. h. während oder unmittelbar vor oder nach einer Mahlzeit.
Die Kapsel nicht öffnen oder zerkleinern (siehe Abschnitt 5.).

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Kapseln täglich (dies sind insgesamt 300 mg Nintedanib pro Tag). Nehmen Sie nicht mehr als diese Dosis ein.

Diese tägliche Dosis sollte aufgeteilt in zwei Dosen zu je einer Kapsel in einem Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden, zum Beispiel eine Kapsel morgens und eine Kapsel abends. Die beiden Dosen sollten jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Diese Art der Einnahme des Arzneimittels gewährleistet, dass eine gleichbleibende Menge Nintedanib im Körper aufrechterhalten wird.

Dosisreduktion
Wenn Sie die empfohlene Dosis von 300 mg pro Tag aufgrund von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.) nicht vertragen können, kann Ihr Arzt die empfohlene Tagesdosis von Vargatef auf 200 mg pro Tag (zwei Kapseln mit je 100 mg) reduzieren. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen Vargatef 100 mg Weichkapseln für Ihre Behandlung verschreiben.
Sie sollten zweimal täglich eine Kapsel dieser Stärke in einem Abstand von ungefähr 12 Stunden (zum Beispiel morgens und abends) etwa zur gleichen Tageszeit zu einer Mahlzeit einnehmen.

Reduzieren Sie die Dosis nicht selbst, oder beenden Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Falls Ihr Arzt Ihre Chemotherapie mit Docetaxel beendet hat, sollten Sie Vargatef weiterhin zweimal täglich einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Vargatef eingenommen haben, als Sie sollten
Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung.

Wenn Sie die Einnahme von Vargatef vergessen haben
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis Vargatef wie geplant zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt und in der von Ihrem Arzt oder Apotheker empfohlenen Dosis ein.

Wenn Sie die Einnahme von Vargatef abbrechen
Brechen Sie die Einnahme von Vargatef nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Es ist wichtig, dieses Arzneimittel jeden Tag einzunehmen, so lange wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Wenn Sie dieses Arzneimittel nicht wie von Ihrem Arzt verschrieben einnehmen, hat diese Krebsbehandlung möglicherweise nicht die gewünschte Wirkung.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sie müssen besonders aufmerksam sein, wenn Sie die folgenden Nebenwirkungen während der

Behandlung mit Vargatef bekommen:

- ***Durchfall*** *(sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)*

Durchfall kann zu einem Verlust von Flüssigkeit und wichtigen Salzen (Elektrolyte wie Natrium oder Kalium) im Körper führen. Trinken Sie bei den ersten Anzeichen von Durchfall viel Flüssigkeit und nehmen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt auf. Beginnen Sie nach vorheriger Rücksprache mit Ihrem Arzt so schnell wie möglich mit einer geeigneten Behandlung gegen Durchfall, z. B. mit Loperamid.

- ***Febrile Neutropenie*** *und* ***Sepsis*** (Verminderung der weißen Blutkörperchen mit gleichzeitiger Entwicklung von Fieber) *(häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)*

Die Behandlung mit Vargatef kann zu einer verringerten Anzahl eines Typs von weißen Blutkörperchen führen *(Neutropenie)*, die für die Reaktion des Körpers gegen bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen wichtig sind. Als Folge der Neutropenie können Fieber *(febrile Neutropenie)* und eine Infektion des Blutes *(Sepsis)* auftreten. Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Fieber, Schüttelfrost, eine schnelle Atmung oder einen schnellen Herzschlag bekommen.
Während der Behandlung mit Vargatef wird Ihr Arzt regelmäßig Ihre Blutkörperchen überwachen und Sie auf Anzeichen einer Infektion wie Entzündung, Fieber oder Müdigkeit untersuchen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit diesem Arzneimittel beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Durchfall – siehe oben
- Schmerzhaftes, taubes und/oder kribbelndes Gefühl in Fingern und Zehen *(periphere Neuropathie)*
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schmerzen im Bauch (Abdomen)
- Blutungen
- Verringerte Anzahl der weißen Blutkörperchen *(Neutropenie)*
- Entzündung der Schleimhäute des Verdauungstrakts, einschließlich wunde Stellen und Geschwüre im Mund *(Mukositis, einschließlich Stomatitis)*
- Hautausschlag
- Appetitverlust
- Elektrolytungleichgewicht
- Erhöhte Leberenzymwerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase im Blut) im Blut, wie durch Blutuntersuchungen festgestellt
- Haarausfall (Alopezie)

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutvergiftung *(Sepsis)* – siehe oben
- Verringerte Anzahl der weißen Blutkörperchen, begleitet von Fieber (*febrile Neutropenie*)
- Blutgerinnsel in den Venen *(venöse Thromboembolie)*, vor allem in den Beinen (Symptome sind unter anderem Schmerzen, Rötung, Schwellung und Wärme in einem der Gliedmaßen), von wo aus sie über die Blutgefäße in die Lungen gelangen und Schmerzen im Brustkorb sowie Atemschwierigkeiten verursachen können (wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt)
- Hoher Blutdruck *(Hypertonie)*
- Flüssigkeitsverlust *(Dehydratation)*
- Abszesse
- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (*Thrombozytopenie*)
- Gelbsucht *(Hyperbilirubinämie)*
- Erhöhte Leberenzymwerte (Gamma-Glutamyltransferase) im Blut, wie durch Blutuntersuchungen festgestellt
- Gewichtsabnahme
- Juckreiz
- Kopfschmerzen

- Erhöhte Menge an Protein im Urin *(Proteinurie)*

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Auftreten von Löchern in der Darmwand *(gastrointestinale Perforation)*
- Schwerwiegende Lebererkrankung
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse *(Pankreatitis)*
- Herzinfarkt
- Nierenversagen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Dickdarmentzündung
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)
- Erkrankung des Gehirns mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Änderungen des Sehvermögens, Verwirrtheit, Krämpfe (Anfälle) oder anderen neurologischen Störungen wie Schwäche in einem Arm oder Bein, mit oder ohne hohen Blutdruck (posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vargatef aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und den Blisterpackungen angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Blisterpackung, die die Kapseln enthält, ist geöffnet oder eine Kapsel ist aufgebrochen.
Wenn Sie mit dem Kapselinhalt in Berührung gekommen sind, waschen Sie sich unverzüglich die Hände mit reichlich Wasser (siehe Abschnitt 3.).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vargatef enthält
- Der Wirkstoff ist: Nintedanib. Jede Weichkapsel enthält 150 mg Nintedanib (als Esilat).

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: mittelkettige Triglyceride, Hartfett, Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
Kapselhülle: Gelatine, Glycerol (85 %), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)

Wie Vargatef aussieht und Inhalt der Packung
Vargatef 150 mg Weichkapseln (Kapseln) sind braune, opake, längliche Kapseln (ca. 18 x 7 mm), auf einer Seite markiert mit dem Boehringer Ingelheim Firmensymbol und der Zahl „150“.

Eine Faltschachtel enthält 60 Kapseln (6 Aluminiumblisterpackungen mit je 10 Kapseln).

Pharmazeutischer Unternehmer
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 2800

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

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

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

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.