

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vargatef 100 mg mjuka kapslar

Vargatef 150 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat).

Varje kapsel innehåller 150 mg nintedanib (som esilat).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje kapsel innehåller 1,2 mg sojalecitin.

Varje kapsel innehåller 1,8 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuk kapsel (kapsel)

Persikofärgade, ogenomskinliga, avlånga mjuka gelatinkapslar med Boehringer Ingelheims företagssymbol och ”100” tryckt i svart på ena sidan.

Brun, ogenomskinlig, avlång mjuk gelatinkapsel med Boehringer Ingelheims företagssymbol och ”150” tryckt i svart på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

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

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

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

Dosjusteringar

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

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

Om biverkningen/biverkningarna fortfarande kvarstår, d.v.s. om patienten inte tolererar 100 mg två gånger dagligen, ska behandlingen med Vargatef sättas ut permanent. I händelse av specifika höjningar av aspartataminotransferas (ASAT)/ alaninaminotransferas (ALAT) till > 3 x övre normalgränsen (ULN) i kombination med en höjning av totalt bilirubin till ≥ 2 x ULN och alkaliskt fosfatas (ALP) < 2 x ULN (se tabell 2) ska behandlingen med Vargatef avbrytas. Om ingen annan orsak kan fastställas, ska behandlingen med Vargatef sättas ut permanent (se även avsnitt 4.4).

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

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

* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar för Vargatef (nintedanib) i händelse av ASAT- och/eller ALAT-och bilirubinhöjningar

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

ASAT: aspartataminotransferas; ALAT: alaninaminotransferas;

ALP: alkaliskt fosfatas ULN: övre normalgräns

Särskilda populationer

Pediatrisk population

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

Äldre patienter (≥ 65 år)

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

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

Ingen justering av den initiala doseringen krävs baserat på patientens ålder (se avsnitt 5.2).

Ras och kroppsvikt

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Nintedanib elimineras främst genom utsöndring med galla/faeces (> 90 %). Ökad exponering för patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh A, Child Pugh B; se avsnitt 5.2). Det behövs ingen justering av startdosen för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A) baserat på kliniska data. Begränsade säkerhetsdata från 9 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) är otillräckliga för att karakterisera denna population. Säkerhet, effekt och farmakokinetik för nintedanib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C). Behandling med Vargatef rekommenderas ej för patienter med måttligt (Child Pugh B) eller kraftigt (Child Pugh C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Vargatef kapslar ska tas oralt, helst med mat, sväljas hela med vatten och får inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Magtarmkanalen

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

Illamående och kräkningar, oftast av lindrig till måttlig svårighetsgrad, var ofta rapporterade gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.8). Upphåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen med Vargatef (se avsnitt 4.2) kan krävas, trots lämplig understödande vård. Den understödande vården vid illamående och kräkningar kan omfatta läkemedel med antiemetiska egenskaper, t.ex. glukokortikoider, antihistaminer eller 5-HT₃-receptorantagonister och adekvat hydrering.

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

Neutropeni och sepsis

En högre frekvens av neutropeni av CTCAE-grad ≥ 3 observerades hos patienter som behandlades med Vargatef i kombination med docetaxel, jämfört med behandling med enbart docetaxel. Efterföljande komplikationer som sepsis eller febril neutropeni har observerats.

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

Leverfunktion

På grund av ökad exponering kan risken för biverkningar vara förhöjd hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A; se avsnitt 4.2 och 5.2). Begränsade säkerhetsdata finns från 9 patienter med hepatocellulärt karcinom och måttligt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child Pugh B. Även om inga oväntade fynd om säkerhet rapporterades för dessa patienter finns det inte tillräckligt med data för att rekommendera att patienter med måttligt nedsatt leverfunktion behandlas. Effekten av nintedanib har inte undersökts hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B). Säkerhet, effekt och farmakokinetik för nintedanib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C). Behandling med Vargatef rekommenderas inte för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

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

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

Om relevanta stegringar av leverenzymerna uppmäts, kan uppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen med Vargatef krävas (se avsnitt 4.2). Alternativa orsaker till leverenzymstegringarna bör undersökas och lämpliga åtgärder vid behov vidtas. I händelse av specifika förändringar av levervärdena (ASAT/ALAT $> 3 \times$ ULN; totalt bilirubin $\geq 2 \times$ ULN och ALP $< 2 \times$ ULN) ska behandlingen med Vargatef avbrytas. Om ingen annan orsak kan fastställas, ska behandlingen med Vargatef sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Patienter med låg kroppsvikt (< 65 kg), asiatiska och kvinnliga patienter har en högre risk för förhöjda leverenzymerna. Nintedanibexponeringen ökade linjärt med patientålder, vilket också kan leda till en högre risk att utveckla förhöjda leverenzymerna (se avsnitt 5.2). Noggrann monitorering rekommenderas för patienter med dessa riskfaktorer.

Njurfunktion

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

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

Blödning

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

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

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

Terapeutisk antikoagulation

Det finns inga tillgängliga data från kliniska studier för patienter med ärftlig benägenhet för blödning eller för patienter som får en full dos av antikoagulativering innan behandlingen med Vargatef påbörjas (för erfarenhet efter att produkten introducerats på marknaden, se "Blödning" ovan). Hos patienter med kontinuerlig lågdosbehandling med lågmolekylära hepariner eller acetylsalicylsyra sågs ingen ökad blödningfrekvens. Patienter som utvecklade tromboemboliska händelser under behandlingen och som krävde antikoagulantibehandling tilläts fortsätta med Vargatef och uppvisade inte någon ökad frekvens av blödningshändelser. Patienter som samtidigt tar antikoagulantia, såsom warfarin eller fenprokumon, måste monitoreras regelbundet med avseende på förändringar i protrombintid, international normalized ratio (INR) och kliniska blödningsepisoder.

Hjärnmetastaser

Stabila hjärnmetastaser

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

Aktiva hjärnmetastaser

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

Venös tromboembolism

Patienter som behandlas med Vargatef har en ökad risk för venös tromboembolism inklusive djup ventrombos. Patienterna bör monitoreras noga för tromboemboliska händelser. Vargatef ska sättas ut hos patienter med livshotande venösa tromboemboliska reaktioner.

Arteriella tromboemboliska händelser

Frekvensen av arteriella tromboemboliska händelser var jämförbar mellan de båda behandlingsarmarna i fas 3-studien 1199.13 (LUME-Lung 1). Patienter som nyligen hade haft hjärtinfarkt eller stroke exkluderades från denna studie. Dock sågs en ökad frekvens av arteriella tromboemboliska händelser hos patienter med idiopatisk lungfibros (IPF) när dessa behandlades med nintedanib i monoterapi. Iaktta försiktighet vid behandling av patienter med en förhöjd kardiovaskulär risk, inklusive känd kranskärlsjukdom. Behandlingsuppehåll bör övervägas hos patienter som utvecklar tecken eller symtom på akut myokardischemi.

Gastrointestinala perforationer

Frekvensen av gastrointestinala perforationer var jämförbar mellan behandlingsarmarna i den kliniska studien. Baserat på verkningsmekanismen kan dock patienter som behandlas med Vargatef eventuellt ha en ökad risk för gastrointestinala perforationer. Fall av gastrointestinala perforationer, varav vissa var dödliga, har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som har anamnes på tidigare bukkirurgi eller som nyligen fått en perforation av hålorgan. Vargatef bör därför tidigast sättas in minst 4 veckor efter en större operation. Behandlingen med Vargatef ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation.

Sårläkningskomplikationer

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

Effekt på QT-intervallet

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

Allergisk reaktion

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

Särskilda populationer

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

P-glykoprotein (P-gp)

Nintedanib är ett substrat för P-gp (se avsnitt 5.2). Samtidig behandling med den potenta P-gp-hämmaren ketokonazol ökade exponeringen för nintedanib 1,61 gånger baserat på AUC och 1,83 gånger baserat på C_{max} i en särskild studie av interaktioner med andra läkemedel. I en studie av läkemedelsinteraktioner med den potenta P-gp-induceraren rifampicin minskade exponeringen för nintedanib till 50,3 % baserat på AUC och till 60,3 % baserat på C_{max} vid samtidig administrering med rifampicin jämfört med administrering av enbart nintedanib. Om potenta P-gp-hämmare (t.ex. ketokonazol eller erytromycin) administreras samtidigt med nintedanib kan de öka exponeringen för nintedanib. I sådana fall bör patienterna monitoreras noggrant med avseende på tolerabiliteten för nintedanib. Hanteringen av biverkningar kan kräva uppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen med Vargatef (se avsnitt 4.2).

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

Cytokrom (CYP)-enzymer

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

Samtidig behandling med andra läkemedel

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

Potentialen för interaktioner mellan nintedanib och hormonella preventivmedel har inte undersökts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel

Nintedanib kan orsaka fosterskador hos människa (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor som behandlas med Vargatef ska tillrådas att undvika att bli gravida medan denna behandling pågår och att använda lämpliga preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen av Vargatef. Eftersom effekten av nintedanib på metaboliseringen och effekten av preventivmedel inte har undersökts, bör barriärmetoder tillämpas som en andra form av preventivmedel, för att undvika graviditet.

Graviditet

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

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

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

Amning

Det finns ingen information om nintedanib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Prekliniska studier har visat att små mängder av nintedanib och dess metaboliter ($\leq 0,5$ % av den administrerade dosen) utsöndrades i mjölk hos digivande råttor. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Vargatef.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Tabell 3: Sammanfattning av biverkningar ordnade efter frekvenskategori

Organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Infektioner och infestationer		Febril neutropeni, abscesser, Sepsis	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (inklusive febril neutropeni)	Trombocytopeni	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit, Elektrolytobalans	Dehydrering Viktminskning	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati		
Hjärtat			Hjärtinfarkt (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	Blödning ¹⁾ (se avsnitt 4.4)	Venös tromboembolism, Hypertoni	
Magtarmkanalen	Diarré, Kräkningar, Illamående, Buksmärta		Perforation ¹⁾ Pankreatit ²⁾
Lever och gallvägar	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), Förhöjt alkaliskt fosfatase i blodet (ALP)	Hyperbilirubinemi, Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)	Läkemedelsframkallad leverskada
Hud och subkutan vävnad	Mukosit (inklusive stomatit) Hudutslag	Klåda	
Njurar och urinvägar			Njursvikt (se avsnitt 4.4)

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Diarré

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

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

Förhöjda leverenzymmer och hyperbilirubinemi

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

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

Neutropeni, febril neutropeni och sepsis

Sepsis och febril neutropeni har rapporterats som efterföljande komplikationer till neutropeni. Frekvenserna av sepsis (1,3 %) och febril neutropeni (7,5 %) var förhöjda under behandling med nintedanib jämfört med placeboarmen. Det är viktigt att patientens blodstatus monitoreras under behandlingen, särskilt vid kombinationsbehandling med docetaxel (se avsnitt 4.4).

Blödning

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

Perforation

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

Perifer neuropati

Det är även känt att perifer neuropati förekommer vid docetaxelbehandling. Perifer neuropati rapporterades hos 16,5 % av patienterna i placeboarmen och hos 19,1 % av patienterna i nintedanibarmen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare.

ATC-kod: L01XE31.

Verkningsmekanism

Nintedanib är en trippel angiokinashämmare som blockerar kinasaktiviteten hos receptorer för vascular endothelial growth factor (VEGFR 1-3), receptorer för platelet-derived growth factor (PDGFR α och β) och receptorer för fibroblast growth factor (FGFR 1-3). Nintedanib binder kompetitivt till bindningsfickan för adenosintrifosfat (ATP) hos dessa receptorer och blockerar det intracellulära signalsystem som är avgörande för proliferationen och överlevnaden av både endotelceller och perivaskulära celler (pericyter och vaskulära glatta muskelceller). Dessutom hämmas fms-liknande tyrosinproteinkinaser (Flt)-3, lymfocyt-specifikt tyrosinproteinkinaser (Lck) och protoonkogen-tyrosinproteinkinaser src (Src).

Farmakodynamisk effekt

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

Mätningar med dynamisk kontrastmedelsförstärkt magnetresonanstomografi (DCE-MRI) visade en antiangiogen effekt av nintedanib hos människor. Den var inte tydligt dosberoende, men de flesta svaren sågs vid doser på ≥ 200 mg. Logistisk regression visade ett statistiskt signifikant samband mellan den antiangiogena effekten och nintedanibexponeringen. DCE-MRI-effekterna sågs 24 - 48 timmar efter det första intaget av läkemedlet och kvarstod, eller till och med ökade, efter kontinuerlig behandling under flera veckor. Ingen korrelation sågs mellan DCE-MRI-svaret och efterföljande kliniskt signifikant reduktion av mållesionens storlek, men DCE-MRI-svaret var associerat med stabilisering av sjukdomen.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Effekt och säkerhet för Vargatef undersöktes på 1314 vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller recidiverande NSCLC efter en tidigare linje med kemoterapi. "Lokalt recidiverande" definierades som ett lokalt återuppträdande av tumören utan metastaser vid studiestart. Studien omfattade 658 patienter (50,1 %) med adenokarcinom, 555 patienter (42,2 %) med skivepitelcancer och 101 patienter (7,7 %) med andra tumörhistologier.

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

Patientkaraktäristika var jämförbara mellan behandlingsarmarna, både i den totala populationen och i subgrupperna baserade på histologi. I den totala populationen var 72,7 % av patienterna män. Majoriteten av patienterna var icke-asiater (81,6 %), medianåldern var 60,0 år, ECOG performance

status vid baseline var 0 (28,6 %) eller 1 (71,3 %); en patient hade ett ECOG performance status vid baseline på 2. Fem komma åtta procent (5,8 %) av patienterna hade stabila hjärnmetastaser vid studiestart och 3,8 % hade tidigare fått bevacizumabbehandling.

Sjukdomsstadiet fastställdes vid tidpunkten för diagnosen med hjälp av Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC), upplaga 6 eller 7. I den totala populationen hade 16,0 % av patienterna sjukdomsstadium < IIIB/IV; 22,4 % hade sjukdomsstadium IIIB och 61,6 % hade sjukdomsstadium IV. 9,2 % av patienterna rekryterades till studien med lokalt recidiverande sjukdom i ett stadium som hade utvärderats vid baseline. Av patienterna med tumörhistologi av typen adenokarcinom hade 15,8 % av patienterna sjukdomsstadium < IIIB/IV; 15,2 % hade sjukdomsstadium IIIB och 69,0 % hade sjukdomsstadium IV. 5,8 % av adenokarcinopatienterna rekryterades till studien med lokalt recidiverande sjukdom i ett stadium som hade utvärderats vid baseline.

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

Tillägg av nintedanib till docetaxel ledde till en statistiskt signifikant minskning på 21 % av risken för progression eller död för den totala populationen (riskkvot (HR) 0,79; 95 % konfidensintervall (KI): 0,68-0,92; $p = 0,0019$) enligt den oberoende granskningskommitténs bedömning. Detta resultat bekräftades i den uppföljande PFS-analysen (HR 0,85; 95 % KI: 0,75-0,96; $p = 0,0070$), som inkluderade alla händelser som samlats in fram till tidpunkten för slutlig analys av totalöverlevnad. Analysen av total överlevnad i den totala populationen nådde inte statistisk signifikans (HR 0,94; 95 % KI: 0,83-1,05).

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

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

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

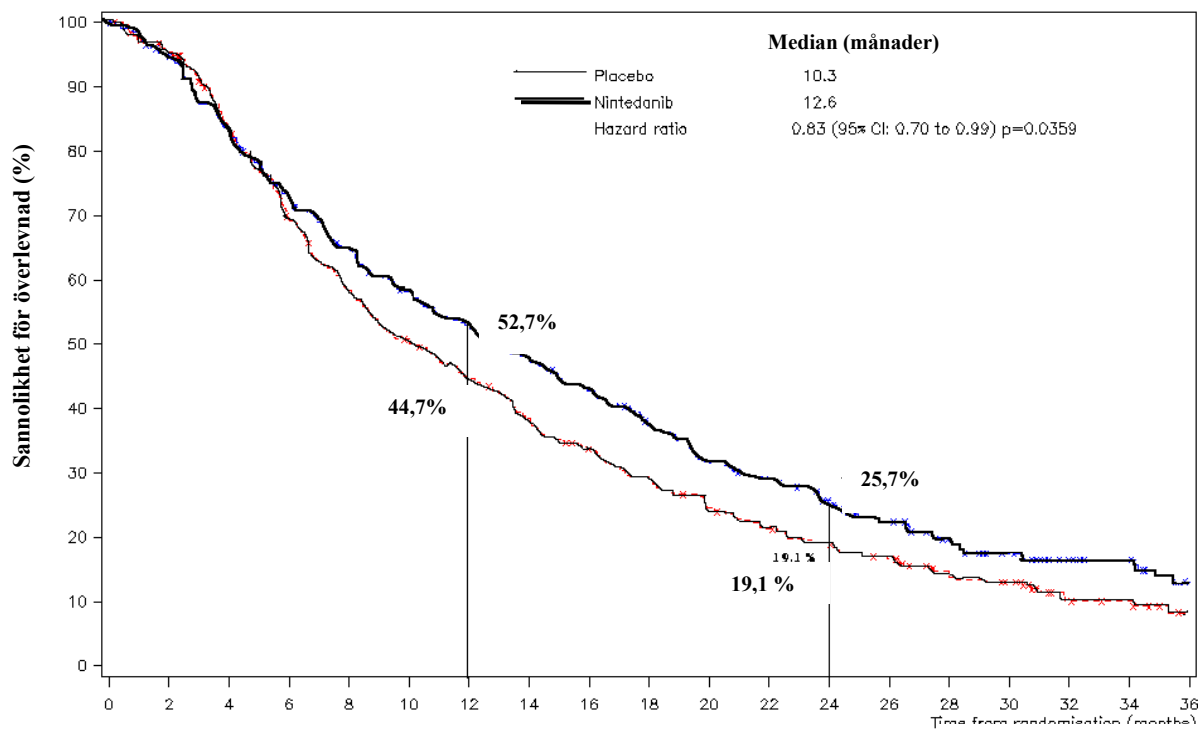
	Vargatef + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
Progressionsfri överlevnad (PFS)* – primär analys		
Patienter, n	277	285
Antal dödsfall eller progressioner, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Median-PFS [månader]	4,0	2,8
HR (95% KI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratifierat p-värde enligt log-rank-test**	0,0193	
Progressionsfri överlevnad (PFS)*** – uppföljningsanalys		
Patienter, n	322	336
Antal dödsfall eller progressioner, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Median-PFS [månader]	4,2	2,8
HR (95% KI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratifierat p-värde enligt log-rank-test**	0,0485	
Sjukdomskontroll [%]	60,2	44,0
Oddsquot (95 % KI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-värde ⁺	< 0,0001	
Objektivt svar [%]	4,7	3,6
Oddsquot (95 % KI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-värde ⁺	0,4770	
Tumörkrympning [%] ^o	-7,76	-0,97
p-värde ^o	0,0002	
Total överlevnad (OS)***		
Patienter, n	322	336
Antal dödsfall, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medianöverlevnad [månader]	12,6	10,3
HR (95% KI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratifierat p-värde enligt log-rank-test*	0,0359	

HR: riskkvot; KI: konfidensintervall

- * Primär PFS-analys utförd när 713 PFS-händelser hade observerats baserat på IRC-bedömning i den totala ITT-populationen (332 händelser hos adenokarcinopatier).
- ** Stratifierat efter ECOG PS vid baseline (0 kontra 1), hjärnmetastaser vid baseline (ja kontra nej) och tidigare behandling med bevacizumab (ja kontra nej).
- *** OS-analys och uppföljande PFS-analys utförd när 1121 dödsfall hade observerats i den totala ITT-populationen (535 händelser hos adenokarcinopatier).
- + Oddsquot och p-värde erhöles från en logistisk regressionsmodell justerad för ECOG Performance Score vid baseline (0 kontra 1).
- o Det justerade medelvärdet av bästa procentuella förändring från baseline och p-värdet har genererats från en justering enligt ANOVA-modellen för ECOG PS vid baseline (0 kontra 1), hjärnmetastaser vid baseline (ja kontra nej) och tidigare behandling med bevacizumab (ja kontra nej).

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

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



Antal patienter som löper risk

Tid (månader)

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Placebo	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10
Nintedanib	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

En fördefinierad utvärdering utfördes i populationen med adenokarcinompatienter som ansågs ha rekryterats till studien med en särskilt dålig behandlingsprognos, d.v.s. patienter vilkas sjukdom progredierade under eller strax efter första linjens behandling, innan de rekryterades till studien. Denna population omfattade de cancerpatienter som vid baseline identifierades genom att deras sjukdom hade progredierat och att de rekryterades till studien mindre än 9 månader efter att de hade påbörjat första linjens behandling. Behandling av dessa patienter med nintedanib i kombination med docetaxel minskade risken för död med 25 %, jämfört med placebo plus docetaxel (HR 0,75; 95 % KI: 0,60-0,92; p = 0,0073). Medianöverlevnad förbättrades med 3 månader (nintedanib: 10,9 månader; placebo: 7,9 månader). I en post-hoc-analys på cancerpatienter vilkas sjukdom hade progredierat och som rekryterades till studien ≥ 9 månader efter att de hade påbörjat första linjens behandling nådde skillnaden inte statistisk signifikans (HR för OS: 0,89, 95 % KI: 0,66-1,19).

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

Livskvalitet

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

Effekt på QT-intervallet

QT/QTc-mätningar registrerades och analyserades från en specifik studie som jämförde nintedanib i monoterapi med sunitinib i monoterapi till patienter med njurcellscancer. I denna studie gav varken orala singeldoser av 200 mg nintedanib eller multipla orala doser av 200 mg nintedanib givna två

gångar dagligen under 15 dagar någon förlängning av QTcF-intervallet. Någon grundlig QT-studie av nintedanib givet i kombination med docetaxel har dock ej genomförts.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

Nintedanib följer en dispositionskinetik som åtminstone är bifasisk. Efter intravenös infusion observerades en stor distributionsvolym (V_{ss} : 1 050 l; 45,0 % gCV). Proteinbindningen av nintedanib i human plasma *in vitro* var hög, med en bunden fraktion på 97,8 %. Serumalbumin anses vara det huvudsakliga bindande proteinet. Nintedanib distribueras företrädesvis i plasma med en blod/plasmakvot på 0,869.

Metabolism

Den dominerande metaboliseringsreaktionen för nintedanib är hydrolytisk klyvning med esteraser som leder till den fria syramolekylen BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronideras därefter av olika UGT-enzymmer (UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 och UGT 1A10) till BIBF 1202-glukuronid. Endast en mindre del av metaboliseringen av nintedanib utgjordes av CYP-reaktionsvägar, med CYP 3A4 som det dominerande involverade enzymet. Den huvudsakliga CYP-beroende metaboliten kunde inte påvisas i plasma i den humana ADME-studien. *In vitro* stod CYP-beroende metabolisering för cirka 5 % jämfört med cirka 25 % esterklivning. I prekliniska *in vivo*-experiment uppvisade BIBF 1202 ingen effekt trots dess aktivitet vid målreceptorerna för substansen.

Eliminering

Total plasmaclearance efter intravenös infusion var hög (CL: 1390 ml/min; 28,8 % gCV). Urinutsöndringen av den oförändrade aktiva substansen inom 48 h var cirka 0,05 % av dosen (31,5 % gCV) efter oral och cirka 1,4 % av dosen (24,2 % gCV) efter intravenös administrering; renal clearance var 20 ml/min (32,6 % gCV). 20 ml/min (32,6 % gCV). Den huvudsakliga elimineringsvägen för den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten efter oral administrering av [14C]-nintedanib var utsöndring med galla/faeces (93,4 % av dosen, 2,61 % gCV). Bidraget från renal utsöndring till totalclearance var lågt (0,649 % av dosen, 26,3 % gCV). Radioaktiviteten ansågs helt utsöndrad (över 90 %) inom 4 dygn efter dosering. Den terminala halveringstiden för nintedanib var mellan 10 och 15 timmar (gCV% cirka 50 %).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för nintedanib kan betraktas som linjär med avseende på tiden (d.v.s. singeldosdata kan extrapoleras till multipeldosdata). Ackumuleringen efter upprepad administrering var 1,04-faldig

för C_{\max} och 1,38-faldig för AUC_{τ} . Dalkoncentrationerna av nintedanib förblev stabila under mer än ett år.

Övrig information om interaktioner med andra läkemedel

Metabolism

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

Transport

Nintedanib är ett substrat för P-gp. För interaktionspotentialen för nintedanib med denna transportör, se avsnitt 4.5. Nintedanib visade sig inte vara ett substrat för eller en hämmare av OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eller MRP-2 *in vitro*. Nintedanib var heller inte ett substrat för BCRP. Endast en svag hämmande potential på OCT-1, BCRP och P-gp observerades *in vitro*, vilken anses ha låg klinisk relevans. Detsamma gäller för det faktum att nintedanib är ett substrat för OCT-1.

Farmakokinetiska/ farmakodynamiska förhållanden

I undersökande farmakokinetiska biverkningsanalyser tenderade högre exponering för nintedanib att vara associerad med leverenzymstegringar, men inte med gastrointestinala biverkningar.

Farmakokinetiska effektanalyser utfördes inte för kliniska endpoints. Logistisk regression visade ett statistiskt signifikant samband mellan nintedanibexponering och DCE-MRI-svar.

Populationsfarmakokinetiska analyser i särskilda patientgrupper

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

Populationsfarmakokinetiska analyser indikerade måttliga effekter på exponeringen för nintedanib beroende på ålder, kroppsvikt och ras (se nedan).

Baserat på den höga interindividuella variabiliteten i exponeringen som observerades i den kliniska LUME-Lung 1-studien anses dessa effekter inte vara kliniskt relevanta. Dock rekommenderas noggrann monitorering för patienter med flera av dessa riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Ålder

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

Studier på pediatrika populationer har inte utförts.

Kroppsvikt

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

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

Nedsatt leverfunktion

I en fas I-studie av engångsdoser var exponeringen för nintedanib, baserat på C_{\max} och AUC, 2,2 gånger högre hos frivilliga försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A; 90 % CI

1,3–3,7 för C_{\max} respektive 1,2–3,8 för AUC) jämfört med friska försökspersoner. Hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) var exponeringen 7,6 gånger högre baserat på C_{\max} (90 % CI 4,4–13,2) respektive 8,7 gånger högre (90 % CI 5,7–13,1) baserat på AUC, jämfört med friska försökspersoner. Försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicologi

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

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

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

Reproduktionstoxicitet

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

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

Hos kaniner sågs embryofetal mortalitet vid en exponering som var ungefär 8 gånger högre än vid MRHD. Teratogena effekter på aortabågarna i kombination med hjärtat och det urogenitala systemet noterades vid en exponering som var 4 gånger högre än vid MRHD och på den embryofetala utvecklingen av det axiella skelettet vid en exponering som var 3 gånger högre än vid MRHD. Hos råttor utsöndrades små mängder av radioaktivt märkt nintedanib och/eller dess metaboliter i mjölken ($\leq 0,5$ % av den administrerade dosen).

Gentoxicitetsstudier visade ingen mutagen potential för nintedanib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

medellångkedjiga triglycerider
hårt fett
lecitin (soja) (E322)

Kapselhölje

gelatin
glycerol (85 %)
titandioxid (E171)
röd järnoxid (E172)
gul järnoxid (E172)

Tryckfärg
shellack
svart järnoxid (E172)
propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblister som var och en innehåller 10 kapslar.

Förpackningsstorlekar: 60 eller 120 kapslar , eller multiförpackning med 120 (2 x 60) kapslar
(2 kartonger med 60 kapslar vardera, inslagna i plastfolie) .

Förpackningsstorlek: 60 kapslar .

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003
EU/1/14/954/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 November 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- ### **• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>För att undersöka lämpliga biomarkörer/tumörmarkörer (inklusive VEGF) för att möjliggöra identifiering och selektion av en mer avgränsad population av patienter som har störst sannolikhet att dra nytta av behandlingen med nintedanib kommer sökanden att genomföra och lämna in resultaten från ett forskningsprogram om biomarkörer, inklusive:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insamlade blodprov från studierna LUME-Lung 1 och LUME-Lung 2 kommer att bedömas med avseende på könszellernas genetiska variation i fråga om angiogena faktorer, inklusive VEGF eller dess nedströmsreceptorer. 2. En enarmad studie för att undersöka om genetiska/genomiska markörer (ensamma eller i kombination med kliniska kovariat) skulle kunna användas för att förutsäga total överlevnad (OS) hos NSCLC-patienter som uppfyller kriterierna för behandling med nintedanib. 3. Data om biomarkörer/tumörmarkörer från alla kliniska studier i det kliniska programmet för nintedanib. Sökanden kommer att implementera insamling av material för biomarkörundersökning och analyser av biomarkördata i studieprotokollet för alla nya onkologistudier som planeras för nintedanib i framtiden, närhelst detta är kliniskt lämpligt. 	<p>Resultaten kommer att tillhandahållas på årsbasis.</p> <p>Inlämning av slutlig studierapport för den enarmade studien: Kv4 2020</p>

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (100 MG)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Vargatef 100 mg mjuka kapslar
nintedanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller soja. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 x 1 mjuka kapslar
120 x 1 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vargatef 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (100 MG - 60 KAPSLAR FÖR MULTIFÖRPACKNING - UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vargatef 100 mg mjuka kapslar
nintedanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller soja. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 x 1 mjuka kapslar. Del av multiförpackning, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/954/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vargatef 100 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE OMSLAG (100 MG – MULTIFÖRPACKNING MED 120 KAPSLAR – INNEHÅLLER BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Vargatef 100 mg mjuka kapslar
nintedanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning: 120 (2 förpackningar med 60 x 1) mjuka kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/954/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vargatef 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (150 MG)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vargatef 150 mg mjuka kapslar
nintedanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 150 mg nintedanib (som esilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller soja. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 x 1 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/954/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vargatef 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (100 MG)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vargatef 100 mg kapslar
nintedanib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Får ej öppnas före användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (150 MG)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vargatef 150 mg kapslar
nintedanib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Får ej öppnas före användning.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Vargatef 100 mg mjuka kapslar Nintedanib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vargatef är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Vargatef
3. Hur du tar Vargatef
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vargatef ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vargatef är och vad det används för

Vargatef kapslar innehåller den aktiva substansen nintedanib. Nintedanib blockerar aktiviteten hos en grupp proteiner, som är inblandade i bildningen av nya blodkärl, som cancerceller behöver för att få blod och syre. Genom att blockera aktiviteten hos proteinerna kan nintedanib hejda tillväxten och spridningen av cancertumören.

Detta läkemedel används i kombination med ett annat cancerläkemedel (docetaxel) för behandling av en cancerform i lungorna som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Det är avsett för vuxna patienter som har en viss typ av NSCLC ("adenokarcinom"), och som redan har fått en behandlingscykel med ett annat läkemedel mot denna cancer, men där tumören har börjat växa igen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Vargatef

Ta inte Vargatef:

- om du är allergisk mot nintedanib, jordnötter eller soja eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Vargatef

- om du har eller har haft leverproblem, om du har eller har haft blödningsproblem, i synnerhet om du nyligen har haft en blödning i lungan
- om du har eller någonsin har haft problem med njurarna
- om du tar blodförtunnande läkemedel (t.ex. warfarin, fenprokumon, heparin eller acetylsalicylsyra) för att förhindra blodproppar. Behandling med Vargatef kan leda till en ökad risk för blödning
- om du nyligen har opererats eller ska genomgå en operation. Nintedanib kan påverka sårläkningen. Därför brukar ett uppehåll i behandlingen med Vargatef göras inför en operation. Din läkare bestämmer när du ska återuppta behandlingen med detta läkemedel.

- om du har cancer som har spridit sig till hjärnan

När din läkare får denna information kan det hända att han/hon tar blodprover, till exempel för att kontrollera din leverfunktion och för att avgöra hur snabbt ditt blod kan koagulera. Läkaren diskuterar resultaten från proverna med dig och bestämmer om du kan få Vargatef.

När du tar läkemedlet ska du genast tala om för din läkare om

- du får diarré. Det är viktigt att behandling påbörjas vid första tecken på diarré (se avsnitt 4)
- du får kräkningar eller känner dig sjuk (illamående)
- om du har oförklarade symtom såsom gulnande hud eller ögonvitor (gulst), mörk eller brun (tefärgad) urin, högersidig smärta i övre delen av magen (buken), ökad benägenhet för blödning eller blåmärken eller trötthetskänsla. Detta kan vara tecken på allvarliga leverproblem
- om du får feber, eftersom det kan vara ett symtom på febril neutropeni eller sepsis (se avsnitt 4)
- om du får svår smärta i magtrakten, feber, frossa, illamående, kräkningar, hård bukvägg eller uppkördhetskänsla, eftersom detta kan vara symtom på ett hål i tarmväggen ("gastrointestinal perforation");
- om du får smärta, svullnad, rodnad, värmekänsla i en arm eller ett ben, eftersom det kan vara symtom på en blodpropp i en ven
- om du får en större blödning
- om du känner tryck eller smärta i bröstet, i typfallet på vänster sida av kroppen, smärta i halsen, käken, axeln eller armen, snabba hjärtslag, andnöd, illamående, kräkningar, eftersom detta kan vara symtom på en hjärtinfarkt
- om någon eller några av de biverkningar som du eventuellt får (se avsnitt 4) blir allvarlig(a)

Barn och ungdomar

Detta läkemedel har inte studerats på barn och ungdomar och är därför inte avsett att tas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Vargatef

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även naturläkemedel och receptfria läkemedel.

Detta läkemedel kan störa, eller störas av, vissa andra läkemedel. Följande läkemedel kan öka blodnivåerna av nintedanib, den aktiva substansen i Vargatef, och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4):

- Ketokonazol (används mot svampinfektioner)
- Erytromycin (används mot bakterieinfektioner)

Följande läkemedel kan sänka blodnivåerna av nintedanib och därmed leda till att Vargatef får sämre effekt:

- Rifampicin (ett antibiotikum som används mot tuberkulos)
- Karbamazepin, fenytoin (används mot krampanfall)
- Johannesört (ett naturläkemedel mot depression)

Graviditet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ta inte detta läkemedel under graviditet, eftersom det kan skada det ofödda barnet och orsaka fosterskador. Kvinnor som kan bli gravida måste använda en effektiv kombination av preventivmetoder, inklusive barriärmetoder som en andra form av preventivmedel, medan de tar Vargatef och i minst 3 månader efter att de avslutat behandlingen. Du bör diskutera med din läkare vilka preventivmetoder som passar bäst för dig.

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du blir gravid under behandlingen med Vargatef.

Amning

Det är inte känt om läkemedlet går över i bröstmjölken och kan skada ett barn som ammas. Därför får kvinnor inte amma medan de behandlas med Vargatef.

Fertilitet

Effekten av detta läkemedel på fertiliteten (fruktsamheten) hos människa har inte undersökts.

Körförmåga och användning av maskiner

Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du känner dig sjuk.

Vargatef innehåller soja

Kapslarna innehåller sojalecitin. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Vargatef

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta inte Vargatef samma dag som du får din kemoterapibehandling med docetaxel.

Svälj kapslarna hela med vatten. Du får inte tugga eller krossa dem. Rekommendationen är att du tar kapslarna tillsammans med mat, det vill säga under eller omedelbart före eller efter en måltid.

Den rekommenderade dosen är fyra kapslar per dag (det vill säga totalt 400 mg nintedanib per dag). Ta inte mer än den dosen.

Denna dygnsdos ska delas upp på två doser à två kapslar med cirka 12 timmars mellanrum, till exempel två kapslar på morgonen och två kapslar på kvällen. Ta dessa båda doser vid ungefär samma tid varje dag. Genom att ta läkemedlet på det sättet är du säker på att hela tiden ha en jämn mängd nintedanib i kroppen.

Dosminskning

Om du inte kan tåla den rekommenderade dosen på 400 mg per dag på grund av biverkningar (se avsnitt 4) kan din läkare minska den dagliga dosen av Vargatef. Minska inte dosen och avbryt inte behandlingen själv utan att först rådgöra med din läkare!

Din läkare kan minska din rekommenderade dos till 300 mg per dag (två kapslar à 150 mg). I så fall skriver läkaren ut Vargatef 150 mg mjuka kapslar för din behandling.

Vid behov kan din läkare ytterligare minska din dagliga dos till 200 mg per dag (två kapslar à 100 mg). Om det skulle hända skriver läkaren ett recept på den rätta kapselstyrkan.

I båda fallen ska du ta en kapsel med rätt styrka två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum tillsammans med mat (till exempel på morgonen och på kvällen) vid ungefär samma tid varje dag.

Om din läkare har avslutat din kemoterapi med docetaxel ska du fortsätta att ta Vargatef två gånger per dag.

Om du har tagit för stor mängd av Vargatef

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.

Om du har glömt att ta Vargatef

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos av Vargatef som planerat vid nästa ordinarie tidpunkt och i den dos som läkaren eller apotekspersonalen har rekommenderat.

Om du slutar att ta Vargatef

Sluta inte att ta Vargatef utan att först rådgöra med din läkare. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag, så länge som din läkare ordinerar det. Om du inte tar detta läkemedel enligt din läkares anvisningar, kan det hända att den här cancerbehandlingen inte fungerar som den ska.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du måste vara särskilt uppmärksam om du får följande biverkningar under behandlingen med Vargatef:

▪ **Diarré** (*mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare*):

Diarré kan leda till att kroppen förlorar vätska och viktiga salter (elektrolyter, såsom natrium eller kalium). Vid första tecken på diarré ska du dricka mycket vätska och omedelbart kontakta din läkare. Påbörja lämplig anti-diarrébehandling, t.ex. med loperamid, så snart som möjligt efter att du har kontaktat läkaren.

▪ **Febril neutropeni och sepsis** (*vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare*):

Behandling med Vargatef kan leda till ett minskat antal av en viss typ av vita blodkroppar (*neutropeni*). Det är celler som är viktiga för kroppens försvar mot bakterie- och svampinfektioner. Som en följd av neutropenin kan man få feber (*febril neutropeni*) och blodförgiftning (*sepsis*). Tala omedelbart om för din läkare om du får feber.

Under behandlingen med Vargatef kommer din läkare regelbundet att kontrollera ditt blod och undersöka dig för att se om du har några tecken på infektion, såsom inflammation, feber eller trötthet.

Följande biverkningar observerades under behandling med detta läkemedel:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Diarré – se ovan
- Smärtsamma domningar och/eller stickningar i fingrar och tår (*perifer neuropati*)
- Illamående
- Kräkningar
- Smärta i buken
- Blödning
- Minskning av antalet vita blodkroppar (*neutropeni*)
- Inflammation i matspjälkningskanalens slemhinnor, inklusive olika typer av sår i munnen (*mukosit, inklusive stomatit*)
- Hudutslag
- Minskad aptit
- Elektrolytobalans (störda saltnivåer)
- Förhöjda leverenzymvärden (alanin-aminotransferas, aspartat-aminotransferas, alkaliskt fosfatas i blodet) i blodet, vilket kan ses i blodprover

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Blodförgiftning (*sepsis*) – se ovan
- Minskning av antalet vita blodkroppar i kombination med feber (*febril neutropeni*)
- Blodproppar i venerna (*venös tromboembolism*)
- Högt blodtryck (*hypertoni*)
- Vätskeförlust (*dehydrering*)
- Abscesser (bölder)
- Lågt antal blodplättar (*trombocytopeni*)
- Gulsot (*hyperbilirubinemi*)
- Förhöjda leverenzymvärden (gamma-glutamyltransferas) i blodet, vilket kan ses i blodprover

- Viktminskning
- Klåda

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Att det uppstår hål i tarmväggen (*gastrointestinal perforation*)
- Allvarliga leverproblem
- Inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- Hjärtinfarkt
- Njursvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vargatef ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong, yttre omslag och blister. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du märker att blistern som innehåller kapslarna är öppnad eller att en kapsel är trasig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nintedanib. Varje mjuk kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat).

- Hjälpmämnena är:

Kapselinnehåll: Medellångkedjiga triglycerider, hårdfett, lecitin (soja) (E322)

Kapselhölje: Gelatin, glycerol (85 %), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172)

Tryckfärg: Shellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vargatef 100 mg mjuka kapslar (kapslar) är persikofärgade, ogenomskinliga, avlånga kapslar med Boehringer Ingelheims företagsymbol och ”100” tryckt i svart på ena sidan.

Det finns tre olika förpackningsstorlekar av Vargatef 100 mg mjuka kapslar:

- En kartong som innehåller 60 kapslar (6 aluminiumblister som var och en innehåller 10 kapslar).
- En kartong som innehåller 120 kapslar (12 aluminiumblister som var och en innehåller 10 kapslar).
- En multiförpackning som innehåller 120 kapslar (2 kartonger med 60 kapslar vardera sammanhållna av en omslagsfolie).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar av Vargatef 100 mg mjuka kapslar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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 Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denna bipacksedel ändrades senast <{månad ÅÅÅÅ}>.

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

Bipacksedel: Information till patienten

Vargatef 150 mg mjuka kapslar Nintedanib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vargatef är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Vargatef
3. Hur du tar Vargatef
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vargatef ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vargatef är och vad det används för

Vargatef kapslar innehåller den aktiva substansen nintedanib. Nintedanib blockerar aktiviteten hos en grupp proteiner, som är inblandade i bildningen av nya blodkärl, som cancerceller behöver för att få blod och syre. Genom att blockera aktiviteten hos proteinerna kan nintedanib hejda tillväxten och spridningen av cancertumören.

Detta läkemedel används i kombination med ett annat cancerläkemedel (docetaxel) för behandling av en cancerform i lungorna som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Det är avsett för vuxna patienter som har en viss typ av NSCLC ("adenokarcinom"), och som redan har fått en behandlingscykel med ett annat läkemedel mot denna cancer, men där tumören har börjat växa igen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Vargatef

Ta inte Vargatef:

- om du är allergisk mot nintedanib, jordnötter eller soja eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Vargatef

- om du har eller har haft leverproblem, om du har eller har haft blödningsproblem, i synnerhet om du nyligen har haft en blödning i lungan
- om du har eller någonsin har haft problem med njurarna
- om du tar blodförtunnande läkemedel (t.ex. warfarin, fenprokumon, heparin eller acetylsalicylsyra) för att förhindra blodproppar. Behandling med Vargatef kan leda till en ökad risk för blödning
- om du nyligen har opererats eller ska genomgå en operation. Nintedanib kan påverka sårhäkning. Därför brukar ett uppehåll i behandlingen med Vargatef göras inför en operation. Din läkare bestämmer när du ska återuppta behandlingen med detta läkemedel

- om du har cancer som har spridit sig till hjärnan

När din läkare får denna information kan det hända att han/hon tar blodprover, till exempel för att kontrollera din leverfunktion och för att avgöra hur snabbt ditt blod kan koagulera. Läkaren diskuterar resultaten från proverna med dig och bestämmer om du kan få Vargatef.

När du tar läkemedlet ska du genast tala om för din läkare om

- du får diarré. Det är viktigt att behandling påbörjas vid första tecken på diarré (se avsnitt 4)
- du får kräkningar eller känner dig sjuk (illamående)
- om du har oförklarade symtom såsom gulnande hud eller ögonvitor (gulst), mörk eller brun (tefärgad) urin, högersidig smärta i övre delen av magen (buken), ökad benägenhet för blödning eller blåmärken eller trötthetskänsla. Detta kan vara tecken på allvarliga leverproblem
- om du får feber, eftersom det kan vara ett symtom på febril neutropeni eller sepsis (se avsnitt 4)
- om du får svår smärta i magtrakten, feber, frossa, illamående, kräkningar, hård bukvägg eller uppkördhetskänsla, eftersom detta kan vara symtom på ett hål i tarmväggen ("gastrointestinal perforation");
- om du får smärta, svullnad, rodnad, värmekänsla i en arm eller ett ben, eftersom det kan vara symtom på en blodpropp i en ven
- om du får en större blödning
- om du känner tryck eller smärta i bröstet, i typfallet på vänster sida av kroppen, smärta i halsen, käken, axeln eller armen, snabba hjärtslag, andnöd, illamående, kräkningar, eftersom detta kan vara symtom på en hjärtinfarkt
- om någon eller några av de biverkningar som du eventuellt får (se avsnitt 4) blir allvarlig(a)

Barn och ungdomar

Detta läkemedel har inte studerats på barn och ungdomar och är därför inte avsett att tas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Vargatef

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även naturläkemedel och receptfria läkemedel.

Detta läkemedel kan störa, eller störas av, vissa andra läkemedel. Följande läkemedel kan öka blodnivåerna av nintedanib, den aktiva substansen i Vargatef, och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4):

- Ketokonazol (används mot svampinfektioner)
- Erytromycin (används mot bakterieinfektioner)

Följande läkemedel kan sänka blodnivåerna av nintedanib och därmed leda till att Vargatef får sämre effekt:

- Rifampicin (ett antibiotikum som används mot tuberkulos)
- Karbamazepin, fenytoin (används mot krampanfall)
- Johannesört (ett naturläkemedel mot depression)

Graviditet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ta inte detta läkemedel under graviditet, eftersom det kan skada det ofödda barnet och orsaka fosterskador. Kvinnor som kan bli gravida måste använda en effektiv kombination av preventivmetoder, inklusive barriärmetoder som en andra form av preventivmedel, medan de tar Vargatef och i minst 3 månader efter att de avslutat behandlingen. Du bör diskutera med din läkare vilka preventivmetoder som passar bäst för dig. Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du blir gravid under behandlingen med Vargatef.

Amning

Det är inte känt om läkemedlet går över i bröstmjölken och kan skada ett barn som ammas. Därför får kvinnor inte amma medan de behandlas med Vargatef.

Fertilitet

Effekten av detta läkemedel på fertiliteten (fruktsamheten) hos människa har inte undersökts.

Körförmåga och användning av maskiner

Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du känner dig sjuk.

Vargatef innehåller soja

Kapslarna innehåller sojalecitin. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Vargatef

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta inte Vargatef samma dag som du får din kemoterapibehandling med docetaxel.

Svälj kapslarna hela med vatten. Du får inte tugga eller krossa dem. Rekommendationen är att du tar kapseln tillsammans med mat, det vill säga under eller omedelbart före eller efter en måltid.

Den rekommenderade dosen är två kapslar per dag (det vill säga totalt 300 mg nintedanib per dag). Ta inte mer än den dosen.

Denna dygnsdos ska delas upp på två doser à en kapsel med cirka 12 timmars mellanrum, till exempel en kapsel på morgonen och en kapsel på kvällen. Ta de båda doserna vid ungefär samma tid varje dag. Genom att ta läkemedlet på det sättet är du säker på att hela tiden ha en jämn mängd nintedanib i kroppen.

Dosminskning

Om du inte kan tåla den rekommenderade dosen på 300 mg per dag på grund av biverkningar (se avsnitt 4) kan din läkare minska den rekommenderade dagliga dosen av Vargatef till 200 mg per dag (två kapslar à 100 mg). I så fall skriver läkaren ut Vargatef 100 mg mjuka kapslar för din behandling. Du ska ta en kapsel med denna styrka två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum tillsammans med mat (till exempel på morgonen och på kvällen) vid ungefär samma tid varje dag.

Minska inte dosen och avbryt inte behandlingen själv utan att först rådgöra med din läkare!

Om din läkare har avslutat din kemoterapi med docetaxel ska du fortsätta att ta Vargatef två gånger per dag.

Om du har tagit för stor mängd av Vargatef

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.

Om du har glömt att ta Vargatef

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos av Vargatef som planerat vid nästa ordinarie tidpunkt och i den dos som läkaren eller apotekspersonalen har rekommenderat.

Om du slutar att ta Vargatef

Sluta inte att ta Vargatef utan att först rådgöra med din läkare. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag, så länge som din läkare ordinerar det. Om du inte tar detta läkemedel enligt din läkares anvisningar, kan det hända att den här cancerbehandlingen inte fungerar som den ska.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du måste vara särskilt uppmärksam om du får följande biverkningar under behandlingen med Vargatef:

- **Diarré** (*mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare*): Diarré kan leda till att kroppen förlorar vätska och viktiga salter (elektrolyter, såsom natrium eller kalium). Vid första tecken på diarré ska du dricka mycket vätska och omedelbart kontakta din läkare. Påbörja lämplig anti-diarrébehandling, t.ex. med loperamid, så snart som möjligt efter att du har kontaktat läkaren.

- **Febril neutropeni och sepsis** (*vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare*): Behandling med Vargatef kan leda till ett minskat antal av en viss typ av vita blodkroppar (*neutropeni*). Det är celler som är viktiga för kroppens försvar mot bakterie- och svampinfektioner. Som en följd av neutropenin kan man få feber (*febril neutropeni*) och blodförgiftning (*sepsis*). Tala omedelbart om för din läkare om du får feber. Under behandlingen med Vargatef kommer din läkare regelbundet att kontrollera ditt blod och undersöka dig för att se om du har några tecken på infektion, såsom inflammation, feber eller trötthet.

Följande biverkningar observerades under behandling med detta läkemedel:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Diarré – se ovan
- Smärtsamma domningar och/eller stickningar i fingrar och tår (*perifer neuropati*)
- Illamående
- Kräkningar
- Smärta i buken
- Blödning
- Minskning av antalet vita blodkroppar (*neutropeni*)
- Inflammation i matspjälkningskanalens slemhinnor, inklusive olika typer av sår i munnen (*mukosit, inklusive stomatit*)
- Hudutslag
- Minskad aptit
- Elektrolytobalans (störda saltnivåer)
- Förhöjda leverenzymvärden (alanin-aminotransferas, aspartat-aminotransferas, alkaliskt fosfat i blodet) i blodet, vilket kan ses i blodprover

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Blodförgiftning (*sepsis*) – se ovan
- Minskning av antalet vita blodkroppar i kombination med feber (*febril neutropeni*)
- Blodproppar i venerna (*venös tromboembolism*)
- Högt blodtryck (*hypertoni*)
- Vätskeförlust (*dehydrering*)
- Abscesser (bölder)
- Lågt antal blodplättar (*trombocytopeni*)
- Gulsot (*hyperbilirubinemi*)
- Förhöjda leverenzymvärden (gamma-glutamyltransferas) i blodet, vilket kan ses i blodprover
- Viktminskning
- Klåda

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Att det uppstår hål i tarmväggen (*gastrointestinal perforation*)

- Allvarliga leverproblem
- Inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- Hjärtinfarkt
- Njursvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vargatef ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du märker att blistern som innehåller kapslarna är öppnad eller att en kapsel är trasig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nintedanib. Varje mjuk kapsel innehåller 150 mg nintedanib (som esilat).

- Hjälpmämnena är:

Kapselinnehåll: Medellångkedjiga triglycerider, hårdfett, lecitin (soja) (E322)

Kapselhölje: Gelatin, glycerol (85 %), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172)

Svart tryckfärg: Shellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vargatef 150 mg mjuka kapslar (kapslar) är bruna, ogenomskinliga, avlånga kapslar med Boehringer Ingelheims företagssymbol och "150" tryckt i svart på ena sidan.

En kartong innehåller 60 kapslar (6 aluminiumblister som var och en innehåller 10 kapslar).

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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 Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denna bipacksedel ändrades senast <{månad ÅÅÅÅ}>.

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