

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vargatef 100 mg myke kapsler

Vargatef 150 mg myke kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Vargatef 100 mg myke kapsler

Hver myke kapsel inneholder 100 mg nintedanib (som esilat).

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 1,2 mg soyalecitin.

### Vargatef 150 mg myke kapsler

Hver myke kapsel inneholder 150 mg nintedanib (som esilat).

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 1,8 mg soyalecitin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk (kapsel)

### Vargatef 100 mg myke kapsler

Ferskenfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler (ca. 16 x 6 mm) av myk gelatin, merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og "100" på den ene siden.

### Vargatef 150 mg myke kapsler

Brunfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler (ca. 18 x 7 mm) av myk gelatin, merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og "150" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vargatef er indisert i kombinasjon med docetaxsel til behandling av voksne pasienter med lokalavansert, metastatisk eller lokalt tilbakevendende ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen adenokarsinom (tumorhistologi) etter kjemoterapi i førstelinje.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Vargatef skal startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med bruk av legemidler til kreftbehandling.

#### Dosering

Anbefalt dose av nintedanib er 200 mg to ganger daglig, administrert med ca. 12 timers mellomrom, på dag 2 til 21 i en standard 21-dagers behandlingssyklus med docetaxsel.

Vargatef må ikke tas samme dag som kjemoterapi med docetaxsel administreres (= dag 1).

Hvis en dose med nintedanib glemmes, skal administreringen gjenopptas ved neste planlagte tidspunkt, med vanlig dose. De enkelte daglige dosene med nintedanib må ikke økes utover anbefalt dose som erstatning for glemte doser. Den anbefalte maksimale daglige dosen på 400 mg må ikke overstiges.

Pasienter kan fortsette behandlingen med nintedanib etter seponering av docetaxsel så lenge det observeres kliniske fordeler eller til uakseptabel toksisitet inntreffer.

For dosering, administrasjonsmåter og dosejusteringer av docetaxsel, se produktinformasjonen til docetaxsel.

#### Dosejusteringer

Som første tiltak i håndteringen av bivirkninger (se tabell 1 og 2), bør behandling med nintedanib midlertidig avbrytes inntil den aktuelle bivirkningen har bedret seg til et nivå som tillater fortsettelse av behandling (til grad 1 eller utgangsnivå).

Behandling med nintedanib kan gjenopptas med redusert dose. Dosejusteringer i trinn på 100 mg daglig (dvs. en reduksjon på 50 mg per dose) basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet anbefales som beskrevet i tabell 1 og tabell 2.

Ved eventuelt vedvarende bivirkning(er), dvs. hvis en pasient ikke tolererer 100 mg to ganger daglig, bør behandling med Vargatef seponeres permanent. Ved spesifikke økninger i verdiene for aspartataminotransferase (ASAT) / alaninaminotransferase (ALAT) til  $> 3 \times$  øvre normalnivå (ULN) med sammenfallende økning i totalbilirubin til  $\geq 2 \times$  ULN og alkalisk fosfatase (ALP)  $< 2 \times$  ULN (se tabell 2), bør behandling med Vargatef avbrytes. Med mindre man finner en annen årsak, bør Vargatef seponeres permanent (se også pkt. 4.4).

Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer av Vargatef (nintedanib) ved diaré, oppkast og andre ikke-hematologiske eller hematologiske bivirkninger

CTCAE* bivirkning	Dosejustering
Diaré $\geq$ grad 2 i mer enn 7 påfølgende dager til tross for behandling med antidiarroika <b>ELLER</b> diaré $\geq$ grad 3 til tross for behandling med antidiarroika	Etter behandlingsavbrudd og forbedring til grad 1 eller utgangsnivå, dosereduksjon fra 200 mg to ganger daglig til 150 mg to ganger daglig og - dersom ytterligere dosereduksjon anses som nødvendig - fra 150 mg to ganger daglig til 100 mg to ganger daglig.
Oppkast $\geq$ grad 2 <b>OG/ELLER</b> kvalme $\geq$ grad 3 til tross for behandling med antiemetika	
Annen ikke-hematologisk eller hematologisk bivirkning på $\geq$ grad 3	

\* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

**Tabell 2:** Anbefalte dosejusteringer av Vargatef (nintedanib) ved økninger i ASAT og/eller ALAT og bilirubin

<b>Økninger i ASAT/ALAT og bilirubin</b>	<b>Dosejustering</b>
Økning i ASAT- og/eller ALAT-verdiene til > 2,5 x ULN med sammenfallende økning av totalbilirubin til 1,5 x ULN <b>ELLER</b> økning i ASAT- og/eller ALAT-verdiene til > 5 x ULN	Etter behandlingsavbrudd og reduksjon av transaminaseverdier til ≤ 2,5 x ULN og normale bilirubinverdier, dosereduksjon fra 200 mg to ganger daglig til 150 mg to ganger daglig og - hvis ytterligere dosereduksjon anses som nødvendig - fra 150 mg to ganger daglig til 100 mg to ganger daglig.
Økning i ASAT- og/eller ALAT-verdiene til > 3 x ULN med sammenfallende økning i totalbilirubin til ≥ 2 x ULN og ALP < 2 x ULN	Vargatef bør seponeres permanent, med mindre en annen årsak er fastslått.

ASAT: Aspartataminotransferase, ALAT: Alaninaminotransferase;  
ALP: Alkalisk fosfatase, ULN: Øvre normalnivå.

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Vargatef hos barn i alderen 0–18 år har ikke blitt fastslått.

#### *Eldre pasienter (≥ 65 år)*

Det ble ikke observert noen samlede forskjeller i sikkerhet og effekt hos eldre pasienter.

I den pivotale studien 1199.13 var 85 pasienter (12,9 % av pasientene med histologisk adenokarsinom) ≥ 70 år (median alder: 72 år, intervall: 70-80 år) (se pkt. 5.1).

Ingen justering av den innledende dosen kreves hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

#### *Rase og kroppsvekt*

Basert på farmakokinetiske (PK) populasjonsanalyser, er ingen *a priori* dosejusteringer av Vargatef nødvendige (se pkt. 5.2). Sikkerhetsdata hos svarte og afro-amerikanske pasienter er begrenset.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Mindre enn 1 % av en enkeltdose med nintedanib skilles ut via nyrene (se pkt. 5.2). Justering av startdosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon kreves ikke. Sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til nintedanib er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (< 30 ml/min kreatinin clearance).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Nintedanib skilles hovedsakelig ut via galle/feces (> 90 %). Eksponeringen økte hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A, Child Pugh B, se pkt. 5.2). Ingen justering av startdosen er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A) basert på kliniske data. Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelig fra 9 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B), men er ikke tilstrekkelig til å karakterisere denne populasjonen. Sikkerheten, effekten og farmakokinetikken av nintedanib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C). Behandling med Vargatef anbefales ikke hos pasienter med moderat (Child Pugh B) og alvorlig nedsatt (Child Pugh C) leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Administrasjonsmåte

Vargatef kapsler må tas oralt, helst med mat, svelges hele med vann, og må ikke tygges. Kapselen skal ikke åpnes eller knuses (se pkt. 6.6).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor nintedanib, overfor peanøtter eller soya, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Gastrointestinale sykdommer

Diaré var den hyppigst rapporterte gastrointestinale bivirkningen og forekom i nær sammenheng med administrering av docetaxel (se pkt. 4.8). I den kliniske studien LUME-Lung 1 (se pkt. 5.1) hadde de fleste pasientene mild til moderat diaré. Alvorlige tilfeller av diaré som fører til dehydrering og elektrolyttforstyrrelser har blitt rapportert med nintedanib etter markedsføring. Diaré bør behandles ved første tegn med tilstrekkelig hydrering og legemidler mot diaré, som loperamid, og kan kreve avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Vargatef (se pkt. 4.2).

Kvalme og oppkast, for det meste av mild til moderat alvorlighetsgrad, var hyppig rapporterte gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8). Avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Vargatef (se pkt. 4.2) kan være nødvendig til tross for hensiktsmessig støttebehandling.

Støttebehandling mot kvalme og oppkast kan omfatte legemidler med antiemetiske egenskaper, f.eks. glukokortikoider, antihistaminer eller 5-HT<sub>3</sub>-reseptorantagonister og tilstrekkelig hydrering.

Ved dehydrering kreves administrering av elektrolytter og væske. Plasmanivået av elektrolytter bør overvåkes dersom relevante gastrointestinale bivirkninger forekommer. Avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Vargatef kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

### Nøytropeni og sepsis

En høyere forekomst av nøytropeni av CTCAE-grad  $\geq 3$  ble observert hos pasienter behandlet med Vargatef i kombinasjon med docetaxel sammenlignet med behandling med docetaxel alene.

Påfølgende komplikasjoner som sepsis eller febril nøytropeni er observert (inkludert fatale tilfeller).

Blodverdiene bør overvåkes under behandlingen, spesielt ved kombinasjonsbehandling med docetaxel. Hyppig overvåking av fullstendige blodverdier bør gjennomføres i starten av hver behandlingssyklus og rundt nadir hos pasienter som får behandling med nintedanib i kombinasjon med docetaxel, og som klinisk indisert etter administrering av siste kombinasjonssyklus.

### Leverfunksjon

På grunn av økt eksponering for nintedanib kan risikoen for bivirkninger være forhøyet hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A, se pkt. 4.2 og 5.2). Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelig hos 9 pasienter med hepatocellulært karsinom og moderat nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child Pugh B. Selv om det ikke ble rapportert noen uventede sikkerhetsfunn for disse pasientene, er dataene ikke tilstrekkelig til å støtte en anbefaling for behandling av pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av nintedanib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B). Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av nintedanib har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C). Behandling med Vargatef anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Tilfeller av legemiddelindusert leverskade har blitt observert i forbindelse med behandling med nintedanib, inkludert alvorlig leverskade med fatalt utfall. Økning i leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP, gamma-glutamyltransferase (GGT)) og bilirubin var reversible etter dosereduksjon eller avbrudd i de fleste tilfellene.

Nivåene av transaminase, ALP og bilirubin bør måles før oppstart av kombinasjonsbehandling med Vargatef og docetaxel. Verdiene bør overvåkes om klinisk indisert eller periodevis under behandling, dvs. i kombinasjonsfasen med docetaxel i starten av hver behandlingssyklus og hver måned dersom Vargatef fortsatt brukes som monoterapi etter seponering av docetaxel.

Hvis relevante økninger i leverenzymmer måles, kan det være nødvendig å avbryte, redusere dosen eller seponere behandlingen med Vargatef (se pkt. 4.2). Andre årsaker til forhøyede leverenzymmer bør undersøkes og respektive tiltak iverksettes etter behov. Ved spesifikke endringer i leververdier (ASAT/ALAT  $> 3 \times \text{ULN}$ , totalbilirubin  $\geq 2 \times \text{ULN}$  og ALP  $< 2 \times \text{ULN}$ ) bør behandling med Vargatef avbrytes. Med mindre en annen årsak er fastslått, bør Vargatef seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Pasienter med lav kroppsvekt (< 65 kg), asiatiske og kvinnelige pasienter har en større risiko for forhøyede nivåer av leverenzymmer. Nintedanibeksponeringen økte lineært med pasientens alder, som også kan resultere i høyere risiko for å utvikle forhøyede leverenzymnivåer (se pkt. 5.2). Nøye overvåking anbefales hos pasienter med disse risikofaktorene.

### Nyrefunksjon

Tilfeller med nedsatt nyrefunksjon/-svikt, noen tilfeller med fatalt utfall, har vært rapportert med bruk av nintedanib (se pkt. 4.8).

Pasientene bør overvåkes under behandling med nintedanib, med særlig oppmerksomhet på pasienter som har risikofaktorer for nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt. Ved nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt skal behandlingsjustering vurderes (se pkt. 4.2 Dosejustering).

### Blødning

VEGFR-hemming kan assosieres med økt risiko for blødning. I den kliniske studien (LUME-Lung 1, se pkt. 5.1) med Vargatef, var blødningsfrekvensen i begge behandlingsarmene sammenlignbare (se pkt. 4.8). Mild til moderat epistakse (neseblødning) representerte den hyppigste blødningshendelsen. De fleste fatale blødningshendelsene var tumorrelaterte. Det var ingen ubalanse i respiratoriske eller fatale blødninger og ingen intracerebral blødning ble rapportert.

Pasienter med nylig lungeblødning (> 2,5 ml rødt blod) så vel som pasienter med sentralt plasserte svulster med radiografisk påvist lokal innvekst av større blodårer eller radiografisk påvist hulrom- eller nekrotiske svulster, har blitt utelukket fra kliniske studier. Derfor anbefales det ikke å behandle disse pasientene med Vargatef.

Ikke-alvorlige og alvorlige tilfeller av blødning, noen med fatalt utfall, er rapportert etter markedsføring, inkludert hos pasienter med eller uten antikoagulasjonsbehandling eller andre legemidler som kan forårsake blødning (for data fra kliniske studier, se også «Terapeutisk antikoagulasjon» nedenfor). Ved blødning skal dosejustering, avbrudd eller seponering vurderes, basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2). Tilfeller av blødning etter markedsføring inkluderer, men er ikke begrenset til, organer i det gastrointestinale og respiratoriske systemet og sentralnervesystemet. Vanligst er det respiratoriske systemet.

### Terapeutisk antikoagulasjon

Det foreligger ingen data fra kliniske studier hos pasienter med arvelig predisposisjon for blødning eller hos pasienter som har fått fulldose antikoagulasjonsbehandling før oppstart av behandling med Vargatef (for erfaring etter markedsføring, se «Blødning» over). Hos pasienter på kronisk lavdose med lavmolekylære hepariner eller acetylsalisylsyre, ble det ikke observert noen økning i blødningsfrekvens. Pasienter som utviklet tromboemboliske hendelser under behandling og som trengte antikoagulasjonsbehandling, fikk fortsette med Vargatef og viste ingen økt blødningsfrekvens. Pasienter som får samtidig antikoagulasjonsbehandling, som warfarin eller fenprokumon, bør overvåkes regelmessig for endringer i protrombintid, internasjonalt normalisert ratio (INR) og kliniske blødningsepisoder.

### Hjernemetastaser

#### *Stabile hjernemetastaser*

Det ble ikke observert økt frekvens av hjerneblødning hos pasienter med tilstrekkelig tidligere behandling av hjernemetastaser som var stabile i  $\geq 4$  uker før start av behandling med Vargatef. Disse pasientene bør imidlertid overvåkes nøye for tegn og symptomer på hjerneblødning.

#### *Aktive hjernemetastaser*

Pasienter med aktive hjernemetastaser ble utelukket fra kliniske studier og behandling med Vargatef anbefales ikke.

### Venøs tromboembolisme

Pasienter behandlet med Vargatef har økt risiko for venøs tromboembolisme, inkludert lungeembolisme og dyp venetrombose. Pasienter bør overvåkes nøye for tromboemboliske hendelser. Det må spesielt

utvises forsiktighet hos pasienter med ekstra risikofaktorer for tromboemboliske hendelser. Vargatef bør seponeres hos pasienter med livstruende venøse tromboemboliske reaksjoner.

#### Arterielle tromboemboliske hendelser

Hyppigheten av arterielle tromboemboliske hendelser var sammenlignbar mellom de to behandlingsarmene i fase 3-studien 1199.13 (LUME-Lung 1). Pasienter som nylig hadde hatt myokardinfarkt eller slag ble utelukket fra denne studien. Økt frekvens av arterielle tromboemboliske hendelser ble imidlertid observert hos pasienter med idiopatisk lungefibrose (IPF) når de ble behandlet med nintedanib som monoterapi. Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med forhøyet kardiovaskulær risiko, inkludert kjent koronarsykdom. Avbrudd i behandling bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn til eller symptomer på akutt myokardiskemi.

#### Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med Vargatef må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

#### Gastrointestinale perforasjoner og iskemisk kolitt

Frekvensen av gastrointestinal perforasjon var sammenlignbar mellom behandlingsarmene i den kliniske studien. Basert på virkningsmekanismen kan pasienter behandlet med Vargatef ha økt risiko for gastrointestinal perforasjon. Tilfeller av gastrointestinal perforasjon og iskemisk kolitt, noen med fatalt utfall, har vært rapportert etter markedsføring av nintedanib. Særlig forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med tidligere abdominalkirurgi eller nylig perforasjon av et hulorgan. Vargatef bør derfor bare startes opp minst 4 uker etter et større kirurgisk inngrep. Behandling med Vargatef bør seponeres permanent hos pasienter som utvikler gastrointestinal perforasjon. Hos pasienter som utvikler iskemisk kolitt skal Vargatef seponeres, og under helt spesielle omstendigheter kan Vargatef gjenopptas etter at den iskemiske kolitten har blitt helt borte og det har blitt utført en grundig vurdering av pasientens tilstand og andre risikofaktorer.

#### Nefrotisk proteinuri

Svært få tilfeller av nefrotisk proteinuri har blitt rapportert etter markedsføring. Histologiske funn i individuelle tilfeller samsvarte med glomerulær mikroangiopati med eller uten renale tromber. Reversering av symptomene har blitt observert etter seponering av Vargatef. Behandlingsavbrudd bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom.

#### Komplikasjoner med sårtilheling

Basert på virkningsmekanismen kan nintedanib svekke sårtilhelingen. Ingen økt frekvens av svekket sårtilheling ble observert i studien LUME-Lung 1. Ingen egne studier er utført for å undersøke effekten av nintedanib på sårtilheling. Behandling med Vargatef bør derfor bare startes, eller i tilfelle perioperativt avbrudd, gjenopptas, basert på klinisk vurdering av adekvat sårtilheling.

#### Effekt på QT-intervall

Ingen QT-forlengelse ble observert for nintedanib i det kliniske studieprogrammet (se pkt. 5.1). Ettersom det er kjent at flere andre tyrosinkinasehemmere påvirker QT, bør forsiktighet utvises når nintedanib administreres til pasienter som kan utvikle QTc-forlengelse.

#### Allergisk reaksjon

Soyaprodukter i kostholdet er kjent å forårsake allergiske reaksjoner, inkludert alvorlig anafylakse, hos personer med soyaallergi. Pasienter som er allergiske overfor peanøtter har økt risiko for alvorlige reaksjoner på soyapreparater.

#### Spesielle populasjoner

Det var en høyere frekvens av bivirkninger i studie 1199.13 (LUME-Lung 1) hos pasienter behandlet med nintedanib og docetaxel med en kroppsvekt under 50 kg sammenlignet med pasienter med en kroppsvekt > 50 kg. Antall pasienter med en kroppsvekt under 50 kg var imidlertid liten. Nøye overvåking anbefales derfor hos pasienter som veier < 50 kg.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### P-glykoprotein (P-gp)

Nintedanib er et substrat for P-gp (se pkt. 5.2). I en legemiddelinteraksjonsstudie med samtidig administrering av den potente P-gp-hemmeren ketokonazol, økte eksponeringen for nintedanib 1,61 ganger basert på AUC og 1,83 ganger basert på  $C_{maks}$ . I en annen legemiddelinteraksjonsstudie med den potente P-gp-induktoren rifampicin, ble eksponeringen for nintedanib redusert til 50,3 % basert på AUC og til 60,3 % basert på  $C_{maks}$ , ved samtidig administrering av rifampicin sammenlignet med administrering av nintedanib alene. Samtidig administrering av potente P-gp-hemmere (f.eks. ketokonazol eller erytromycin) med nintedanib kan øke eksponeringen for nintedanib. I slike tilfeller bør pasienter overvåkes nøye for tolerabilitet for nintedanib. Behandling av bivirkninger kan kreve avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Vargatef (se pkt. 4.2).

Potente P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt) kan redusere eksponeringen for nintedanib. Samtidig administrering med nintedanib bør vurderes nøye.

### Cytokrom (CYP)-enzym

Kun en liten del av biotransformasjonen av nintedanib involverte CYP-enzym. Nintedanib og metabolitter, den frie syren BIBF 1202 og BIBF 1202-glukoronid, verken hemmet eller induserte CYP-enzym i prekliniske studier (se pkt. 5.2). Sannsynligheten for legemiddelinteraksjoner med nintedanib basert på CYP-metabolisme regnes derfor for lav.

### Interaksjon med andre legemidler

Samtidig administrering av nintedanib og docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) endret ikke farmakokinetikken til noen av legemidlene i betydelig grad.

Samtidig administrering av nintedanib og oral hormonprevensjon endret ikke farmakokinetikken til den orale hormonprevensjonen i vesentlig grad (se pkt. 5.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner / prevensjon

Nintedanib kan forårsake fosterskade hos mennesker (se pkt. 5.3). Fertile kvinner bør rådes til å unngå å bli gravide mens de får behandling med Vargatef og til å bruke svært sikre prevensjonsmetoder ved oppstart, under behandling, og i minst tre måneder etter siste dose med Vargatef. Nintedanib påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol og levonorgestrel i vesentlig grad (se pkt. 5.2). Effekten av oral hormonprevensjon kan svekkes av oppkast og/eller diaré eller andre tilstander der absorpsjonen kan påvirkes. Kvinner som tar oral hormonprevensjon og som opplever disse tilstandene, bør rådes til å bruke et svært effektivt alternativt prevensjonsmiddel.

### Graviditet

Det finnes ingen informasjon på bruk av Vargatef hos gravide kvinner, men prekliniske studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved bruk av dette virkestoffet (se pkt. 5.3). Da nintedanib kan føre til fosterskade også hos mennesker, bør det ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden krever behandling. Graviditetstest bør utføres før behandling med Vargatef.

Kvinnelige pasienter bør rådes til å informere legen sin, dersom de blir gravide under behandling med Vargatef.

Hvis pasienten blir gravid under behandling med Vargatef, bør hun informeres om den potensielle faren for fosteret. Seponering av behandlingen med Vargatef bør vurderes.

### Amming

Det foreligger ingen informasjon om utskillelse av nintedanib og metabolitter i morsmelk hos mennesker.



Prekliniske studier viste at små mengder nintedanib og metabolitter ( $\leq 0,5\%$  av administrert dose) ble skilt ut i melken til diegivende rotter. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Vargatef.

#### Fertilitet

Basert på prekliniske undersøkelser er det ingen tegn på nedsettelse av mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen data om potensielle effekter av nintedanib på kvinnelig fertilitet, verken blant mennesker eller dyr.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Vargatef har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner under behandling med Vargatef.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata som er gitt i avsnittene nedenfor er basert på den globale, dobbeltblinde, randomiserte, pivotale fase 3-studien 1199.13 (LUME-Lung 1) hvor behandling med nintedanib i kombinasjon med docetaxel ble sammenlignet med placebo i kombinasjon med docetaxel hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk eller tilbakevendende NSCLC etter kjemoterapi i førstelinje, og på data observert i perioden etter markedsføring. De hyppigst rapporterte bivirkningene spesifikt for nintedanib var diaré, økte leverenzymverdier (ALAT og ASAT) og oppkast. Tabell 3 gir et sammendrag av bivirkningene etter organklassesystem. For behandling av utvalgte bivirkninger, se pkt. 4.4. Informasjon om utvalgte bivirkninger observert i studien LUME-Lung 1 er beskrevet nedenfor.

##### Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 3 oppsummerer hyppigheten av bivirkninger som ble rapportert i den pivotale studien LUME-Lung 1 hos pasienter med NSCLC av typen adenokarsinom (n=320) eller fra perioden etter markedsføring. Bivirkninger er klassifisert etter frekvens som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Sammendrag av bivirkninger etter frekvenskategori

Organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 < 1/100)	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Febril nøytropeni, absesser, sepsis		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (inkludert febril nøytropeni)	Trombocytopeni		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt, elektrolyttforstyrrelse	Dehydrering, redusert vekt		
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati	Hodepine <sup>1)</sup>		
Hjertesykdommer			Myokardinfarkt (se pkt. 4.4)	
Karsykdommer	Blødning <sup>1)</sup> (se pkt. 4.4)	Venøs tromboembolisme <sup>3)</sup> , hypertensjon		Aneurismer og arteriedisseksjoner
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter		Perforasjon <sup>1)</sup> , pankreatitt <sup>2)</sup>	Kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet alanin aminotransferase (ALAT), forhøyet aspartat aminotransferase (ASAT), forhøyet alkalisk fosfatase (ALP) i blodet	Hyperbilirubinemi, forhøyet gamma-glutamyltransferase (GGT)	Legemiddelindusert leverskade	
Hud- og underhudssykdommer	Mukositt (inkludert stomatitt), utslett, alopesi <sup>1)</sup>	Pruritus		
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri <sup>1)</sup>	Nyresvikt (se pkt. 4.4)	

<sup>1)</sup> I kliniske studier var ikke frekvensen økt hos pasienter behandlet med nintedanib pluss docetaxel, sammenlignet med placebo pluss docetaxel.

<sup>2)</sup> Det er rapportert om tilfeller av pankreatitt hos pasienter som tok nintedanib som behandling for IPF og NSCLC. Majoriteten av disse tilfellene ble rapportert hos pasienter med IPF.

<sup>3)</sup> Tilfeller av lungeembolisme har blitt rapportert.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Diaré

Diaré forekom hos 43,4 % (≥ grad 3, 6,3 %) av pasienter med adenokarsinom i nintedanibarmen. De fleste bivirkningene forekom i nær tidsmessig forbindelse med administrering av docetaxel. De fleste pasienter ble friske av diaré etter behandlingsavbrudd, behandling av diaré og dosereduksjon av nintedanib.

For anbefalte tiltak og dosejusteringer ved diaré, se henholdsvis pkt. 4.4 og 4.2.

### *Leverenzymforhøyelser og hyperbilirubinemi*

Leverrelaterte bivirkninger forekom hos 42,8 % av pasienter behandlet med nintedanib. Cirka en tredjedel av disse pasientene hadde leverrelaterte bivirkninger  $\geq$  grad 3. Hos pasienter med økte leverparametere var bruken av den fastsatte, trinnvise dosereduksjonsplanen riktig tiltak, og seponering av behandling var bare nødvendig hos 2,2 % av pasientene. Økningene av leverparametere var reversible hos de fleste pasientene.

For informasjon om spesielle pasientgrupper, anbefalte tiltak og dosejusteringer ved økte leverenzymmer og bilirubin, se henholdsvis pkt. 4.4 og 4.2.

### *Nøytropeni, febril nøytropeni og sepsis*

Sepsis og febril nøytropeni har vært rapportert som påfølgende komplikasjoner ved nøytropeni. Forekomsten av sepsis (1,3 %) og febril nøytropeni (7,5 %) var økt under behandling med nintedanib, sammenlignet med placeboarmen. Det er viktig at pasientens blodverdier overvåkes under behandling, særlig ved kombinasjonsbehandling med docetaxel (se pkt 4.4).

### *Blødning*

Ikke-alvorlige og alvorlige tilfeller av blødning, noen med fatalt utfall, er rapportert etter markedsføring, inkludert hos pasienter med eller uten antikoagulasjonsbehandling eller andre legemidler som kan forårsake blødning. Tilfeller av blødning etter markedsføring inkluderer, men er ikke begrenset til, organer i det gastrointestinale og respiratoriske systemet og sentralnervesystemet. Vanligst er det respiratoriske systemet (se også pkt. 4.4).

### *Perforasjon*

Som forventet på grunn av virkningsmekanismen, kan perforasjon oppstå hos pasienter behandlet med nintedanib. Hyppigheten av pasienter med gastrointestinal perforasjon var lav.

### *Perifer nevropati*

Perifer nevropati er også kjent å forekomme ved behandling med docetaxel. Perifer nevropati ble rapportert hos 16,5 % av pasientene i placebo-armen og hos 19,1 % av pasientene i nintedanib-armen.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen spesifikk antidot eller behandling av overdosering med nintedanib. Den høyeste enkeltdosen med nintedanib administrert i fase I-studier var 450 mg én gang daglig. Videre fikk to pasienter en overdose på maksimalt 600 mg to ganger daglig i opptil åtte dager. Observerte bivirkninger var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til nintedanib, dvs. økte leverenzymmer og gastrointestinale symptomer. Begge pasienter kom seg igjen fra disse bivirkningene. Ved overdosering bør behandlingen avbrytes og generell støttebehandling iverksettes etter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX09.

#### Virkningsmekanisme

Nintedanib er en trippel angiokinase-hemmer som blokkerer kinaseaktiviteten til vaskulære endotel vekstfaktorreseptorer (VEGFR 1-3), blodplate-deriverte vekstfaktorreseptorer (PDGFR  $\alpha$  og  $\beta$ ) og

fibroblast vekstfaktorreseptorer (FGFR 1-3). Nintedanib bindes kompetitivt til adenosintrifosfat (ATP)-bindingssetet på disse reseptorene og blokkerer intracellulær signaloverføring, som er avgjørende for spredning og overlevelse av endoteliale så vel som perivaskulære celler (pericytter og vaskulære glatte muskellceller). I tillegg blir Fms-lignende tyrosinproteinkinase (Flt)-3, lymfocyttspesifikk tyrosinproteinkinase (Lck) og protoonkogen tyrosinproteinkinase src (Src) hemmet.

#### Farmakodynamiske effekter

Tumorangiogenese er et essensielt bidrag til tumorvekst, progresjon og metastasedannelse som hovedsakelig utløses av frigjøring av proangiogene faktorer utskilt av tumorcellen (dvs. VEGF og bFGF) for å tiltrekke seg vertens endoteliale så vel som perivaskulære celler, for å fasilitere tilførsel av oksygen og næringsstoffer gjennom vertens vaskulære system. I prekliniske sykdomsmodeller forstyrret nintedanib, gitt alene, effektivt dannelse og vedlikehold av svulstens vaskulære system, noe som resulterte i tumorstase og veksthemming av svulsten. Behandling av svulst-xenografter med nintedanib førte spesielt til en rask reduksjon i svulstens mikrokardensitet, pericyttkardekning og svulstperfusjon.

Kontrastforsterket magnetisk resonanstomografi med dynamisk avbildning (DCE-MRI) viste en antiangiogen effekt av nintedanib hos mennesker. Den var ikke tydelig doseavhengig, men de fleste responsene ble sett ved doser  $\geq 200$  mg. Logistisk regresjon viste en statistisk signifikant assosiasjon mellom den anti-angiogene effekten og eksponering for nintedanib. DCE-MRI-effekter ble sett 24-48 timer etter første inntak av legemidlet og ble opprettholdt eller til og med forsterket etter kontinuerlig behandling over flere uker. Ingen korrelasjon ble funnet mellom DCE-MRI-responsen og påfølgende klinisk signifikant reduksjon i mållesjonsstørrelse, men DCE-MRI-respons var assosiert med sykdomsstabilisering.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Effekt i den pivotale fase 3-studien LUME-Lung 1*

Effekten og sikkerheten av Vargatef ble undersøkt hos 1314 voksne pasienter med lokalavansert, metastatisk eller tilbakevendende NSCLC etter en tidligere linje med kjemoterapi. «Lokalt tilbakevendende» var definert som lokalt tilbakefall av svulsten uten metastaser ved studiestart. Studien inkluderte 658 pasienter (50,1 %) med adenokarsinom, 555 pasienter (42,2 %) med plateepitelkarsinom og 101 pasienter (7,7 %) med annen tumorhistologi.

Pasienter ble randomisert (1:1) til å få nintedanib 200 mg oralt to ganger daglig i kombinasjon med 75 mg/m<sup>2</sup> intravenøs docetaxel hver 21. dag (n=655) eller placebo oralt to ganger daglig i kombinasjon med 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel hver 21. dag (n=659). Randomisering ble stratifisert i henhold til Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status (0 versus 1), tidligere behandling med bevacizumab (ja versus nei), hjernemetastase (ja versus nei) og tumorhistologi (plateepitel versus ikke-plateepitel tumorhistologi).

Pasientkarakteristika var balansert mellom behandlingsarmene innenfor den samlede populasjonen og innenfor undergruppene med hensyn til histologi. I den samlede populasjonen var det 72,7 % menn. De fleste pasienter var ikke-asiatiske (81,6 %), median alder var 60,0 år, ECOG allmenntilstand ved utgangspunktet var 0 (28,6 %) eller 1 (71,3 %), og én pasient hadde ECOG allmenntilstand ved utgangspunktet på 2. Av pasientene hadde 5,8 % stabil hjernemetastase ved studiestart og 3,8 % var blitt behandlet med bevacizumab tidligere.

Sykdomsstadiet ble bestemt på diagnosetidspunktet ved bruk av «Union Internationale Contre le Cancer» (UICC) / «American Joint Committee on Cancer (AJCC)» versjon 6 eller 7. I den samlede pasientpopulasjonen hadde 16,0 % av pasientene sykdomsstadium < IIIB/IV, 22,4 % hadde sykdomsstadium IIIB og 61,6 % hadde sykdomsstadium IV. Av pasientene hadde 9,2 % som gikk inn i studien lokalt tilbakevendende sykdomsstadium vurdert ved utgangspunktet. Hos pasienter med tumor med histologisk adenokarsinom hadde 15,8 % sykdomsstadium < IIIB/IV, 15,2 % hadde sykdomsstadium IIIB og 69,0 % hadde sykdomsstadium IV.

Av pasientene med adenokarsinom hadde 5,5 % som gikk inn i studien lokalt tilbakevendende sykdomsstadium vurdert ved utgangspunktet.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) som vurdert av en uavhengig granskningskomité (IRC) basert på intent-to-treat (ITT)-populasjonen og testet ved histologi. Samlet

overlevelse (OS) var det viktigste sekundære endepunktet. Andre effektparametre inkluderte objektiv respons, sykdomskontroll, endring i tumorstørrelse og helserelatert livskvalitet.

Tillegget av nintedanib til docetaxel førte til en statistisk signifikant reduksjon i risikoen for progresjon eller død med 21 % for den samlede populasjonen (hasardratio (HR) 0,79, 95 % konfidensintervall (KI) 0,68-0,92,  $p = 0,0019$ ) som bestemt av IRC. Dette resultatet ble bekreftet i PFS-oppfølgingsanalysen (HR 0,85, 95 % KI 0,75-0,96,  $p=0,0070$ ), som inkluderte alle hendelsene som var innhentet på tidspunktet for den siste OS-analysen. Samlet overlevelsesanalyse i den samlede populasjonen nådde ikke statistisk signifikans (HR 0,94, 95 % KI 0,83-1,05).

Det skal bemerkes at forhåndsplanlagte analyser med hensyn til histologi viste kun statistisk signifikant forskjell i OS mellom behandlingsarmene i gruppen med adenokarsinom (tabell 4).

Som vist i tabell 4 førte tillegget av nintedanib til docetaxel til en statistisk signifikant reduksjon i risikoen for progresjon eller død med 23 % hos gruppen med adenokarsinom (HR 0,77, 95 % KI 0,62-0,96). I tråd med disse observasjonene viste relaterte studieendepunkter som sykdomskontroll og endring i tumorstørrelse signifikante forbedringer.

**Tabell 4:** Effekresultater for studien LUME-Lung 1 hos pasienter med adenokarsinom (tumorhistologi)

	Vargatef + docetaxel	placebo + docetaxel
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)* - primæranalyse</b>		
Pasienter, n	277	285
Antall dødsfall eller progresjoner, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Median PFS [måneder]	4,0	2,8
HR (95% KI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratifisert log-rank test p-verdi**	0,0193	
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)*** - oppfølgingsanalyse</b>		
Pasienter, n	322	336
Antall dødsfall eller progresjoner, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Median PFS [måneder]	4,2	2,8
HR (95% KI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratifisert log-rank test p-verdi**	0,0485	
Sykdomskontroll [%]	60,2	44,0
Odds ratio (95% KI) <sup>+</sup>	1,93 (1,42; 2,64)	
p-verdi <sup>+</sup>	< 0,0001	
Objektiv respons [%]	4,7	3,6
Odds ratio (95% KI) <sup>+</sup>	1,32 (0,61; 2,93)	
p-verdi <sup>+</sup>	0,4770	
Reduksjon av svulst [%] <sup>o</sup>	-7,76	-0,97
p-verdi <sup>o</sup>	0,0002	
<b>Samlet overlevelse (OS)***</b>		
Pasienter, n	322	336
Antall dødsfall, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Median OS [måneder]	12,6	10,3
HR (95% KI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratifisert log-rank test p-verdi*	0,0359	

HR: hasardratio; KI: konfidensintervall

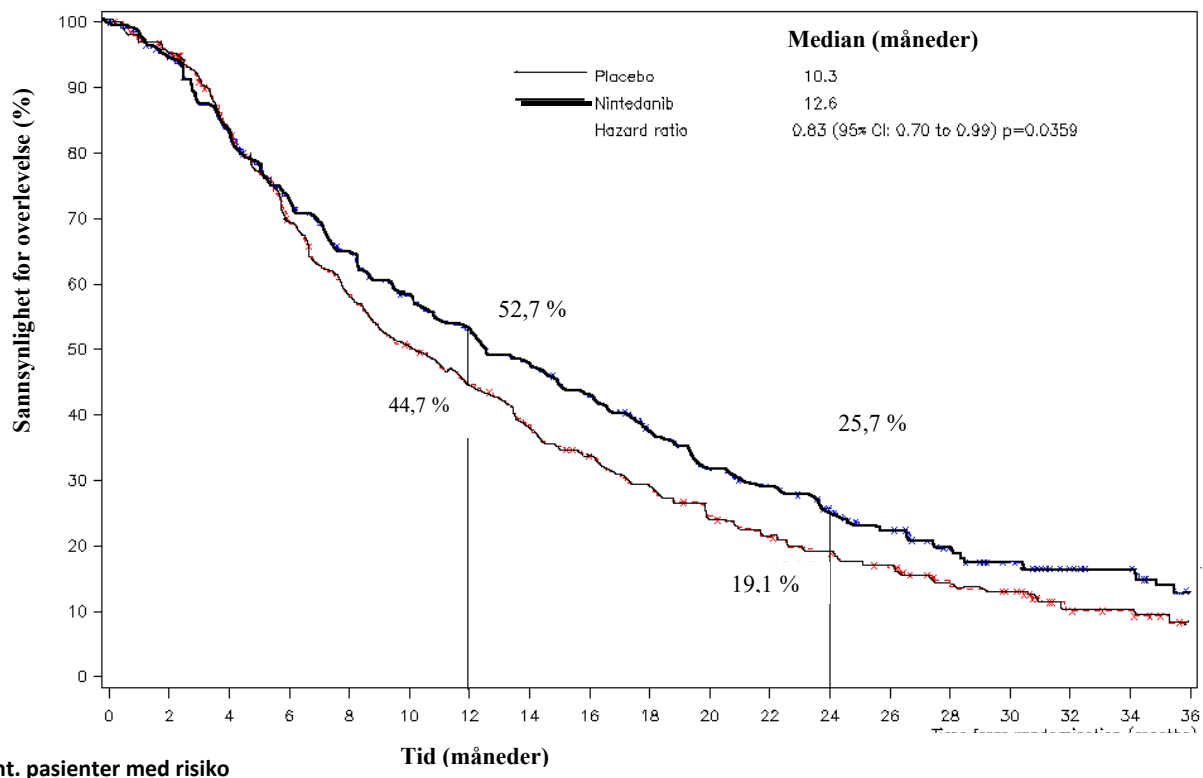
\* Primær PFS-analyse utført når den 713-de PFS-hendelsen hadde blitt observert basert på IRC-evaluering i den totale ITT-populasjonen (332 hendelser hos pasienter med adenokarsinom).

\*\* Stratifisert ved ECOG allmenntilstand (0 versus 1) ved utgangspunktet, hjernemetastaser ved utgangspunktet (ja versus nei) og tidligere behandling med bevacizumab (ja versus nei).

- \*\*\* OS-analysen og PFS-oppfølgingsanalysen utført når 1121 dødsfall hadde blitt observert i den totale ITT-populasjonen (535 hendelser hos pasienter med adenokarsinom).
- + Odds ratio og p-verdi ble skaffet fra en logistisk regresjonsmodell justert for ECOG-allmenntilstand (0 versus 1) ved utgangspunktet.
- o Justert gjennomsnitt av beste % -endring fra utgangspunktet og p-verdi generert fra en ANOVA-modell som justerer for ECOG allmenntilstand (0 versus 1) ved utgangspunktet, hjernemetastaser ved utgangspunktet (ja versus nei) og tidligere behandling med bevacizumab (ja versus nei).

En statistisk signifikant forbedring i OS til fordel for behandling med nintedanib pluss docetaxel ble vist hos pasienter med adenokarsinom med en 17 % reduksjon i risiko for død (HR 0,83, p = 0,0359) og en median OS-forbedring på 2,3 måneder (10,3 versus 12,6 måneder, figur 1).

**Figur 1:** Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse hos pasienter med adenokarsinom (tumorhistologi) i studien LUME-Lung 1



Ant. pasienter med risiko	Tid (måneder)																		
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Placebo	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

En forhåndsspesifisert evaluering ble utført i populasjonen av pasienter med adenokarsinom som ble ansett for å ha kommet inn i studien med særlig dårlig behandlingsprognose, dvs. pasienter som hadde progresjon under eller kort tid etter førstelinjebehandling før de gikk inn i studien. Denne populasjonen inkluderte pasientene med adenokarsinom som var identifisert ved utgangspunktet til å ha hatt progresjon, og kom med i studien mindre enn ni måneder etter førstelinjeterapien startet. Behandling av disse pasientene med nintedanib i kombinasjon med docetaxel reduserte risikoen for død med 25 %, sammenlignet med placebo pluss docetaxel (HR 0,75, 95 % KI 0,60-0,92, p=0,0073). Median OS økte med 3 måneder (nintedanib: 10,9 måneder, placebo: 7,9 måneder). I en post-hoc-analyse av pasienter med adenokarsinom som hadde progrediert og gått inn i studien  $\geq 9$  måneder etter oppstart av førstelinjebehandling, nådde ikke forskjellen statistisk signifikans (HR for OS 0,89, 95 % KI 0,66-1,19). Andelen av pasienter med adenokarsinom med stadium < IIIB/IV ved diagnosetidspunktet var liten og balansert på tvers av behandlingsarmene (placebo: 54 pasienter (16,1 %), nintedanib: 50 pasienter (15,5 %)). HR for disse pasientene for PFS og OS var henholdsvis 1,24 (95 % KI 0,68, 2,28) og 1,09 (95 % KI 0,70, 1,70). Utvalget var imidlertid av liten størrelse, det var ingen signifikant interaksjon og KI var bred og omfattet HR for OS for den samlede populasjonen med adenokarsinom.

### Livskvalitet

Behandling med nintedanib forandret ikke tid til forverring av forhåndsspesifiserte symptomer som hoste, dyspné og smerter signifikant, men resulterte i en signifikant forverring av symptomer på diaré. Likevel ble det observert en samlet behandlingsgevinst med nintedanib uten negativ påvirkning av den selvrappporterte livskvaliteten.

### Effekt på QT-intervall

QT/QTc-målinger ble registrert og analysert fra en egen studie som sammenlignet nintedanib monoterapi og sunitinib monoterapi hos pasienter med nyrecellekarsinom. I denne studien førte ikke administrering av orale enkeltdoser på 200 mg nintedanib eller gjentatte orale doser på 200 mg nintedanib to ganger daglig i 15 dager til forlengelse av QTcF intervallet. Ingen fullstendig QT-studie av nintedanib administrert i kombinasjon med docetaxel er imidlertid utført.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vargatef i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ikke-småcellet lungekreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Nintedanib nådde maksimale plasmakonsentrasjoner ca. 2-4 timer etter oral administrering som myk gelatinkapsel under ikke-fastende forhold (variasjonsbredde 0,5-8 timer). Den absolutte biotilgjengeligheten av en 100 mg dose var 4,69 % (90 % KI 3,615-6,078) hos friske frivillige. Absorpsjon og biotilgjengelighet reduseres med transportøreffekter og betydelig førstepassasjemetabolisme. Nintedanibeksponering økte doseproporsjonalt i doseområdet 50–450 mg én gang daglig og 150–300 mg to ganger daglig. Plasmakonsentrasjoner ved steady state ble oppnådd senest én uke etter dosering.

Etter matinntak økte eksponering for nintedanib med ca. 20 % sammenlignet med administrering under fastende forhold (KI 95,3-152,5 %) og absorpsjonen ble forsinket (median  $t_{maks}$  fastende: 2,00 timer, ikke-fastende: 3,98 timer).

I en *in vitro*-studie hadde blanding av nintedanibkapsler med en liten mengde eplemos eller sjokoladepudding i opptil 15 minutter ingen innvirkning på den farmasøytiske kvaliteten. Hevelse og deformasjon av kapslene er blitt observert på grunn av at gelatinkapselskallet tar opp vann når det eksponeres for den bløte maten. Det forventes derfor ikke at den kliniske effekten blir forandret hvis kapslene tas umiddelbart med bløt mat.

### Distribusjon

Nintedanib følger minst tofasert disposisjonskinetikk. Etter intravenøs infusjon ble det observert et høyt distribusjonsvolum ( $V_{ss}$ : 1050 l, 45,0 % gCV).

Proteinbindingen av nintedanib *in vitro* i humant plasma var høy, med en bundet fraksjon på 97,8 %. Serumalbumin anses for å være det viktigste bindingsproteinet. Nintedanib distribueres først og fremst i plasma med et blod-til-plasma-forhold på 0,869.

### Biotransformasjon

Den primære metabolske reaksjonen for nintedanib er hydrolytisk esterasespalting til den frie syren, BIBF 1202. Deretter glukuronideres BIBF 1202 ved hjelp av UGT-enzymet, dvs. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 og UGT 1A10 til BIBF 1202-glukuronid.

Bare en mindre del av biotransformasjonen av nintedanib gikk via CYP-veier, der CYP 3A4 var det dominerende enzymet. Den dominerende CYP-avhengige metabolitten kunne ikke påvises i plasma i den humane ADME-studien. *In vitro* utgjorde den CYP-avhengige metabolismen ca. 5 %, sammenlignet med ca. 25 % esterspalting.

I prekliniske *in vivo*-eksperimenter viste ikke BIBF 1202 effekt til tross for sin aktivitet ved substansens målreseptorer.

### Eliminasjon

Total plasma clearance etter intravenøs infusjon var høy (Cl: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). Urinutskillelsen av uendret virkestoff innen 48 timer var ca. 0,05 % av dosen (31,5 % gCV) etter oral administrering og ca. 1,4 % av dosen (24,2 % gCV) etter intravenøs administrering. Renal clearance var 20 ml/min (32,6 % gCV). Den dominerende eliminasjonsveien for legemiddel-relatert radioaktivitet etter oral administrering av [14C] nintedanib var via feces/galle (93,4 % av dose, 2,61 % gCV). Renal utskillelse bidro i liten grad til total clearance (0,649 % av dosen, 26,3 % gCV). Den samlede utskillelsen ble ansett som fullstendig (over 90 %) 4 dager etter dosering. Den terminale halveringstiden for nintedanib var 10 til 15 timer (gCV % ca. 50 %).

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til nintedanib kan anses som lineær med hensyn på tid (dvs. enkeltdosedata kan ekstrapoleres til data ved gjentatt dosering). Akkumulering ved gjentatt administrering var 1,04-ganger for  $C_{maks}$  og 1,38-ganger for  $AUC_{\tau}$ . Bunnkonsentrasjoner for nintedanib forble stabile i mer enn ett år.

### Annen informasjon vedrørende legemiddelinteraksjoner

#### *Metabolisme*

Legemiddelinteraksjoner mellom nintedanib og CYP-substrater, CYP-hemmere eller CYP-induktorer forventes ikke, da nintedanib, BIBF 1202 og BIBF 1202-glukuronid ikke hemmer eller induserer CYP-enzymene i prekliniske studier, og nintedanib ble heller ikke metabolisert av CYP-enzymene i vesentlig grad.

#### *Transport*

Nintedanib er et substrat for P-gp. Se pkt. 4.5 for interaksjonspotensialet til nintedanib med denne transportøren. Nintedanib er vist å ikke være et substrat for eller en hemmer av OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eller MRP-2 *in vitro*. Nintedanib var heller ikke substrat for BCRP. Kun et svakt hemmende potensiale på OCT-1, BCRP og P-gp ble observert *in vitro*, noe som anses for å være av liten klinisk relevans. Det samme gjelder for nintedanib som substrat for OCT-1.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I eksplorative, farmakokinetiske bivirkningsanalyser hadde høyere eksponering for nintedanib tendens til å assosieres med forhøyede nivåer av leverenzymene, men ikke med gastrointestinale bivirkninger. Farmakokinetiske effektanalyser ble ikke utført for kliniske endepunkter. Logistisk regresjon viste en statistisk signifikant assosiasjon mellom nintedanibeksponering og DCE-MRI-respons.

### Populasjonsfarmakokinetisk analyse hos spesielle pasientgrupper

De farmakokinetiske egenskapene til nintedanib var tilsvarende hos friske frivillige, kreftpasienter og pasienter i målpopulasjonen. Eksponering for nintedanib ble ikke påvirket av kjønn (kroppsvekt-korrigert), lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (beregnet ved kreatin clearance), levermetastaser, ECOG allmenntilstand, alkoholforbruk og P-gp genotype.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste moderate effekter etter eksponering for nintedanib, avhengig av alder, kroppsvekt og rase (se nedenfor). Basert på den høye interindividuelle variabiliteten for eksponering observert i den kliniske studien LUME-Lung-1, anses ikke disse effektene for klinisk relevante. Nøye overvåking anbefales imidlertid hos pasienter med flere av disse risikofaktorene (se pkt. 4.4).

#### *Alder*

Eksponering for nintedanib økte lineært med alderen.  $AUC_{\tau,ss}$  falt med 16 % for en 45 år gammel pasient (5. persentil) og økte med 13 % for en 76 år gammel pasient (95. persentil) i forhold til en pasient med median alder på 62 år. Aldersområdet som ble dekket av analysen var 29 til 85 år, og ca. 5 % av populasjonen var eldre enn 75 år.



### *Kroppsvekt*

En omvendt korrelasjon mellom kroppsvekt og eksponering for nintedanib ble observert.  $AUC_{\tau,ss}$  økte med 25 % for en pasient på 50 kg (5 persentil) og falt med 19 % for en pasient på 100 kg (95 persentil) i forhold til en pasient med median vekt på 71,5 kg.

### *Etnisitet*

Den gjennomsnittlige eksponeringen for nintedanib i populasjonene var 33–50 % høyere hos kinesiske, taiwanske og indiske pasienter og 16 % høyere hos japanske pasienter, mens den var 16–22 % lavere hos koreanere sammenlignet med kaukasere (korrigert for kroppsvekt). Basert på den høye interindividuelle variabiliteten for eksponering, er disse effektene ikke ansett som klinisk relevante. Data fra svarte individer var meget begrenset, men i samme område som for kaukasere.

### *Nedsatt leverfunksjon*

I en enkeltdose, fase I-studie sammenlignet med friske frivillige, var eksponeringen for nintedanib, basert på  $C_{max}$  og AUC, 2,2 ganger høyere hos frivillige med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A; 90 % KI var 1,3 – 3,7 for  $C_{max}$  og 1,2 – 3,8 for AUC). Hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B), var eksponeringen henholdsvis 7,6 ganger høyere basert på  $C_{max}$  (90 % KI 4,4 – 13,2) og 8,7 ganger høyere (90 % KI 5,7 - 13,1) basert på AUC, sammenlignet med friske frivillige. Personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) er ikke undersøkt.

### *Samtidig behandling med oral hormonprevensjon*

I en farmakokinetikkstudie fikk kvinnelige pasienter med SSc-ILD en enkeltdose med en kombinasjon av 30 mikrogram etinyløstradiol og 150 mikrogram levonorgestrel før og etter 150 mg nintedanib dosert to ganger daglig i minst 10 dager. De justerte ratio av geometriske gjennomsnitt (90 % konfidensintervall (KI)) var henholdsvis 117 % (108-127 %;  $C_{max}$ ) og 101 % (93-111 %;  $AUC_{0-tz}$ ) for etinyløstradiol og 101 % (90-113 %;  $C_{max}$ ) og 96 % (91-102 %;  $AUC_{0-tz}$ ) for levonorgestrel ( $n = 15$ ), noe som indikerer at samtidig administrering av nintedanib ikke har noen relevant effekt på plasmaeksponeringen for etinyløstradiol og levonorgestrel.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Generell toksikologi

Toksisitetsstudier med enkeltdoser hos rotter og mus indikerte et lavt akutt toksisk potensiale for nintedanib. I studier av toksisitetstester med gjentatt dosering hos rotte var bivirkningene (f.eks., fortykkelse av epifyseskiver, lesjoner i fortennene) for det meste relatert til virkningsmekanismen (f.eks., VEGFR-2 hemming) for nintedanib. Disse endringene er kjent fra andre VEGFR-2 hemmere og kan anses som klasseeffekter.

Diaré og oppkast ledsaget av redusert matinntak og tap av kroppsvikt ble observert i toksisitetsstudier hos ikke-gnagere.

Det var ingen tegn til leverenzymøkninger hos rotter, hunder og cynomolgusaper. Svake økninger i leverenzym, som ikke skyldtes alvorlige bivirkninger som diaré, ble bare observert hos Rhesusaper.

### Reproduksjonstoksitet

En studie på fertilitet hos hanner og tidlig embryoutvikling til implantering hos rotter viste ikke effekter på reproduksjonssystemet og fertilitet hos hannrotter.

Hos rotte ble embryo-føtal dødelighet og teratogene effekter observert ved eksponeringsnivåer under human eksponering ved maksimal anbefalt human dose (MRHD) på 200 mg to ganger daglig. Effekter på utviklingen av aksialskjelettet og på utviklingen av de store arteriene ble registrert ved subterapeutiske eksponeringsnivåer.

Embryoføtal letalitet hos kanin ble observert ved en eksponering ca. 8 ganger høyere enn ved MRHD. Teratogene effekter på aortabuene i kombinasjon med hjertet og urogenitalsystemet ble registrert ved en eksponering 4 ganger høyere enn ved MRHD, og på embryo-føtal utvikling på aksialskjelettet ved en eksponering 3 ganger høyere enn ved MRHD.

Hos rotter ble små mengder med radiomerket nintedanib og/eller metabolitter utskilt i melken ( $\leq 0,5$  % av den administrerte dosen).

Gentoksisitetsstudier viste ikke mutagent potensiale for nintedanib.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Triglyserider av middels kjedelengde

Hardfett

Soyalecitin (E322)

#### Kapselskall

Gelatin

Glyserol (85 %)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, gult (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium/aluminium blisterpakninger som inneholder 10 kapsler hver.

#### Vargatef 100 mg myke kapsler

Pakningsstørrelser: 60 eller 120 kapsler, eller multipakning på 120 (2 x 60) kapsler (2 esker med 60 kapsler hver, innpakket i plastfolie).

#### Vargatef 150 mg myke kapsler

Pakningsstørrelse: 60 kapsler .

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hendene må vaskes umiddelbart med rikelig med vann hvis de kommer i kontakt med kapselens innhold (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Vargatef 100 mg myke kapsler

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg myke kapsler

EU/1/14/954/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2014

Dato for siste fornyelse: 26. august 2019

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE (100 MG)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 100 mg myke kapsler  
nintedanib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 100 mg nintedanib (som esilat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder soya. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 x 1 myke kapsler  
120 x 1 myke kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet



**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vargatef 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE (100 MG - 60 KAPSLER FOR MULTIPAKNING - UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 100 mg myke kapsler  
nintedanib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 100 mg nintedanib (som esilat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder soya. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 x 1 myke kapsler. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/954/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vargatef 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE FOLIEPAKNING (100 MG - MULTIPAKNING Å 120 KAPSLER - INNEHOLDER BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 100 mg myke kapsler  
nintedanib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 100 mg nintedanib (som esilat) .

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 120 (2 pakninger à 60 x 1) myke kapsler.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/954/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vargatef 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE (150 MG)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 150 mg myke kapsler  
nintedanib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 150 mg nintedanib (som esilat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder soya. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 x 1 myke kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/954/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vargatef 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER (100 MG)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 100 mg-kapsler  
nintedanib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Skal ikke åpnes før bruk.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER (150 MG)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 150 mg kapsler  
nintedanib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Skal ikke åpnes før bruk.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Vargatef 100 mg myke kapsler nintedanib

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Vargatef er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vargatef
3. Hvordan du bruker Vargatef
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vargatef
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Vargatef er og hva det brukes mot**

Vargatef inneholder virkestoffet nintedanib. Nintedanib blokkerer aktiviteten til en gruppe proteiner som er involvert i utviklingen av nye blodkar, som forsyner kreftceller med næring og oksygen. Ved å blokkere aktiviteten til disse proteinene, kan nintedanib bidra til å stoppe veksten og spredningen av kreftceller.

Dette legemidlet brukes sammen med en annen kreftmedisin (docetaxel) for å behandle lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Det er til voksne pasienter som har NSCLC av en bestemt type («adenokarsinom») og som allerede har fått én behandling med et annet legemiddel for å behandle kreften, men der svulsten har begynt å vokse igjen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Vargatef**

##### **Bruk ikke Vargatef**

- dersom du er allergisk overfor nintedanib, overfor peanøtter eller soya, eller overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet

- dersom du har eller har hatt leverproblemer, hvis du har eller har hatt blødningsproblemer, spesielt nylig blødning i lungene
- dersom du har eller har hatt nyreproblemer eller dersom du har fått påvist økt mengde protein i urinen
- dersom du tar blodfortynnende legemidler (som warfarin, fenprokumon, heparin eller acetylsalisylsyre) for å unngå blodpropp. Behandling med Vargatef kan føre til større risiko for blødning.
- dersom du nylig har hatt en operasjon eller det er planlagt at du skal gjennomgå en operasjon. Nintedanib kan påvirke måten sårene dine leges på. Derfor vil behandling med Vargatef normalt

avbrytes dersom du skal opereres. Legen din vil avgjøre når du skal gjenoppta behandling med dette legemidlet.

- dersom du har kreft som har spredt seg til hjernen
- dersom du har høyt blodtrykk
- dersom du har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen

Basert på denne informasjonen kan legen din ta noen blodprøver, for eksempel for å undersøke leverfunksjonen din og for å avgjøre hvor raskt blodet ditt kan koagulere. Legen din vil snakke med deg om resultatene av disse testene og avgjøre om du kan få Vargatef.

Informer legen din umiddelbart når du tar dette legemidlet

- dersom du får diaré. Det er viktig å få behandling ved første tegn til diaré (se avsnitt 4)
- dersom du kaster opp eller er kvalm
- dersom du har uforklarlige symptomer som at huden eller den hvite delen av øynene dine blir gulaktig (gulst), mørk eller brun (tefarget) urin, smerter øverst på høyre side av mageområdet (abdomen), at du blør eller får blåmerker lettere enn normalt, eller føler deg trett. Dette kan være symptomer på alvorlige leverproblemer.
- dersom du utvikler feber, frysninger, rask pust eller rask hjerterytme. Dette kan være et symptom på en infeksjon eller infeksjon i blodet (sepsis) (se avsnitt 4)
- dersom du har sterke smerter i mageregionen, feber, frysninger, kvalme, oppkast eller stram mage eller oppblåsthet, da dette kan være symptomer på et hull i tarmveggen (gastrointestinal perforasjon)
- dersom du opplever en kombinasjon av noen eller alle følgende symptomer: plutselige kraftige magesmerter eller -kramper, rødt blod i avføringen, diaré eller forstoppelse, kvalme og oppkast, fordi dette kan være symptomer på en tarmbetennelse som følge av redusert blodgjennomstrømming (iskemisk kolitt)
- dersom du opplever smerter, hevelse, rødhet, varme i et ben eller du opplever smerter i brystet og pustevansker, da dette kan være symptomer på blodpropp i en av venene (blodårene)
- dersom du får en kraftig blødning
- dersom du opplever press i brystet eller smerter, spesielt på den venstre siden av kroppen, smerter i nakke, kjeve, skulder eller arm, rask hjerterytme, kortpustethet, kvalme eller oppkast, da dette kan være symptomer på hjerteinfarkt
- dersom du får noen alvorlig(e) bivirkning(er) (se avsnitt 4)

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos barn eller ungdom for å behandle lungekreft (NSCLC) og skal derfor ikke brukes av barn og unge under 18 år.

### **Andre legemidler og Vargatef**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Dette legemidlet kan reagere med andre legemidler. Følgende legemidler kan øke mengden av nintedanib, virkestoffet i Vargatef, i blod og kan dermed øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4):

- ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- erytromycin (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)

Følgende legemidler kan redusere mengden av nintedanib i blod og dermed føre til redusert effekt av Vargatef:

- rifampicin (et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose)
- karbamazepin, fenytoin (brukes til å behandle epilepsi)
- johannesurt (et naturlegemiddel til behandling av depresjon)

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### Graviditet

Ikke bruk dette legemidlet under graviditet, da det kan skade det ufødte barnet ditt og medføre fødselsskader.

### Prevensjon

- Kvinner som kan bli gravide, må bruke en svært effektiv prevensjonsmetode for ikke å bli gravid når de begynner med Vargatef, mens de bruker Vargatef og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling.
- Du bør snakke med legen om hvilke prevensjonsmetoder som er best for deg.
- Oppkast og/eller diaré eller andre mage-/tarmtilstander kan påvirke opptaket av oral hormonprevensjon, som p-piller, og kan redusere effekten av disse. Dersom du opplever dette, må du snakke med legen din om en alternativ, bedre egnet prevensjonsmetode.
- Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid under behandling med Vargatef.

### Amming

Det er ikke kjent om legemidlet blir skilt ut i morsmelk, og forårsaker skader på barn som ammes. Kvinner bør derfor ikke amme under behandling med Vargatef.

### **Fertilitet**

Effekten av dette legemidlet på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Vargatef kan i liten grad påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel.

### **Vargatef inneholder soya**

Kapslene inneholder soyalecitin. Dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya skal du ikke bruke dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Vargatef**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ikke ta Vargatef samme dag som du behandles med cellegift med docetaxsel.

Kapslene svelges hele med vann og må ikke tygges. Det anbefales å ta kapslene sammen med mat, dvs. under eller straks før eller etter et måltid.

Ikke åpne eller knus kapselen (se avsnitt 5).

Den anbefalte dosen er fire kapsler om dagen (dette er totalt 400 mg nintedanib daglig). Ta ikke mer enn denne dosen.

Denne daglige dosen bør deles inn i to doser med to kapsler med ca. 12 timers mellomrom, for eksempel to kapsler om morgenen og to om kvelden. Disse to dosene bør tas til omtrent samme tid hver dag. Å ta legemidlet på denne måten sikrer at en jevn mengde med nintedanib opprettholdes i kroppen.

### **Dosereduksjon**

Legen din kan redusere den daglige dosen med Vargatef, dersom du ikke tåler den anbefalte dosen på 400 mg daglig på grunn av bivirkninger (se avsnitt 4). Ikke reduser dosen eller avslutt behandlingen selv uten først å ta kontakt med lege.

Legen din kan redusere den anbefalte dosen til 300 mg daglig (to kapsler à 150 mg). I dette tilfellet vil legen din foreskrive Vargatef 150 mg myke kapsler til din behandling.

Ved behov kan legen din redusere den daglige dosen ytterligere, til 200 mg daglig (to kapsler på 100 mg). Legen din vil foreskrive den passende styrken på kapselen hvis dette skjer.

I begge tilfeller bør du ta én kapsel av passende styrke to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom sammen med mat (for eksempel om morgenen og om kvelden) til omtrent samme tid hver dag.

Dersom legen din har avbrutt cellegiftbehandlingen din med docetaxel, skal du fortsette å ta Vargatef to ganger daglig.

#### **Dersom du tar for mye av Vargatef**

Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart.

#### **Dersom du har glemt å ta Vargatef**

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta den neste dosen med Vargatef som planlagt ved neste tidspunkt og med dosen som er anbefalt av legen din eller apoteket.

#### **Dersom du avbryter behandling med Vargatef**

Ikke slutt å bruke Vargatef uten først å ta kontakt med lege. Det er viktig å bruke dette legemidlet hver dag, så lenge legen din foreskriver det. Hvis ikke du tar dette legemidlet som foreskrevet av legen din, kan det hende denne kreftbehandlingen ikke virker ordentlig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må være spesielt oppmerksom dersom du får følgende bivirkninger under behandling med Vargatef:

- **Diaré** (*svært vanlig, kan ramme mer enn 1 av 10 personer*)

Diaré kan føre til tap av væske og viktige salter (elektrolytter, som natrium eller kalium) i kroppen din. Drikk rikelig med vann ved første tegn til diaré og ta straks kontakt med lege. Start egnet behandling av diaré, f.eks. med loperamid, så snart som mulig etter at du har kontaktet legen din.

- **Febril nøytropeni og blodforgiftning** (*vanlig, kan ramme opptil 1 av 10 personer*)

Behandling med Vargatef kan føre til et lavere antall av en type hvite blodceller (*nøytropeni*) som er viktige for kroppens reaksjon mot bakterie- eller soppinfeksjoner. Som konsekvens av nøytropeni, kan feber (*febril nøytropeni*) og infeksjon i blodet (*sepsis*) forekomme. Informer legen din straks dersom du utvikler feber, frysninger, rask pust eller rask hjerterytme.

Under behandling med Vargatef vil legen din overvåke blodcellene dine med jevne mellomrom og undersøke deg for tegn på infeksjon, som betennelse, feber eller tretthet.

Følgende bivirkninger ble observert under behandling med dette legemidlet:

*Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)*

- diaré – se over
- smertefull, nummen og/eller kriblende følelse i fingre og tær (*perifer nevropati*)
- kvalme
- oppkast
- smerter i magen (buken)
- blødning
- reduksjon i antallet hvite blodceller (*nøytropeni*)

- betennelse i slimhinnen i fordøyelseskanalen, som inkluderer sår i munnen (*mukositt, inkludert stomatitt*)
- utslett
- nedsatt matlyst
- elektrolyttforstyrrelse
- forhøyede leverenzymverdier (alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, alkalisk fosfatase) i blodet, observert i blodprøver
- hårtap (alopesi)

*Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer)*

- blodforgiftning (*sepsis*) - se over
- reduksjon i antallet hvite blodceller ledsaget av feber (*febril nøytropeni*)
- blodpropper i venene (*venøs tromboembolisme*), spesielt i bena (symptomer inkluderer smerter, rødhet, hevelse og varme i et ben). Blodproppene kan bevege seg gjennom blodkar til lungene og forårsake smerter i brystet og pustevansker (dersom du merker noen av disse symptomene, må du søke legehjelp umiddelbart).
- høyt blodtrykk (*hypertensjon*)
- væsketap (*dehydrering*)
- byller
- lavt antall blodplater (*trombocytopeni*)
- gulsott (*hyperbilirubinemi*)
- forhøyede leverenzymverdier (gamma-glutamyltransferase) i blodet som påvist i blodprøver
- vekttap
- kløe
- hodepine
- økt mengde protein i urinen (*proteinuri*)

*Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer)*

- forekomst av hull i tarmveggen (*gastrointestinal perforasjon*)
- alvorlige leverproblemer
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- hjerteinfarkt
- nyresvikt

*Ikke kjent (kan ramme et ukjent antall personer)*

- betennelse i tykktarmen
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Vargatef**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, foliepakningen og blisterpakningene etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

Bruk ikke dette legemidlet dersom du legger merke til at blisterpakningen som inneholder kapslene er åpnet eller en kapsel er ødelagt.

Hvis du kommer i kontakt med innholdet i kapselen, må du umiddelbart vaske hendene med rikelige mengder vann (se avsnitt 3).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Vargatef**

Virkestoffet er nintedanib. Hver myke kapsel inneholder 100 mg nintedanib (som esilat).

Andre innholdsstoffer er:

*Kapselinnhold:* Triglyserider av middels kjedelengde, hardfett, soyalecitin (E322)

*Kapselskall:* Gelatin, glyserol (85 %), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172)

### **Hvordan Vargatef ser ut og innholdet i pakningen**

Vargatef 100 mg myke kapsler (kapsler) er ferskenfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler (ca. 16 x 6 mm), merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og tallet «100» på den ene siden.

Det finnes tre pakningsstørrelser av Vargatef 100 mg myke kapsler:

- En eske som inneholder 60 kapsler (6 aluminium blisterpakninger med 10 kapsler hver).
- En eske som inneholder 120 kapsler (12 aluminium blisterpakninger med 10 kapsler hver).
- En multipakning med 120 kapsler (2 esker med 60 kapsler hver, buntet sammen med en foliepakning).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

### **Tilvirker**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Paris

Frankrike



Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Vargatef 150 mg myke kapsler nintedanib

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Vargatef er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vargatef
3. Hvordan du bruker Vargatef
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vargatef
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Vargatef er og hva det brukes mot**

Vargatef inneholder virkestoffet nintedanib. Nintedanib blokkerer aktiviteten til en gruppe proteiner som er involvert i utviklingen av nye blodkar, som forsyner kreftceller med næring og oksygen. Ved å blokkere aktiviteten til disse proteinene, kan nintedanib bidra til å stoppe veksten og spredningen av kreftceller.

Dette legemidlet brukes sammen med en annen kreftmedisin (docetaxel) for å behandle lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Det er til voksne pasienter som har NSCLC av en bestemt type («adenonkarsinom») og som allerede har fått én behandling med et annet legemiddel for å behandle kreften, men der svulsten har begynt å vokse igjen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Vargatef**

##### **Bruk ikke Vargatef**

- dersom du er allergisk overfor nintedanib, overfor peanøtter eller soya, eller overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet

- dersom du har eller har hatt leverproblemer, hvis du har eller har hatt blødningsproblemer, spesielt nylig blødning i lungene
- dersom du har eller har hatt nyreproblemer eller dersom du har fått påvist økt mengde protein i urinen
- dersom du tar blodfortynnende legemidler (som warfarin, fenprokumon, heparin eller acetylsalisylsyre) for å unngå blodpropp. Behandling med Vargatef kan føre til større risiko for blødning.
- dersom du nylig har hatt en operasjon eller det er planlagt at du skal gjennomgå en operasjon. Nintedanib kan påvirke måten sårene dine leges på. Derfor vil behandling med Vargatef normalt

avbrytes dersom du skal opereres. Legen din vil avgjøre når du skal gjenoppta behandling med dette legemidlet.

- dersom du har kreft som har spredt seg til hjernen
- dersom du har høyt blodtrykk
- dersom du har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen

Basert på denne informasjonen kan legen din ta noen blodprøver, for eksempel for å undersøke leverfunksjonen din og for å avgjøre hvor raskt blodet ditt kan koagulere. Legen din vil snakke med deg om resultatene av disse testene og avgjøre om du kan få Vargatef.

Informer legen din umiddelbart når du tar dette legemidlet,

- dersom du får diaré. Det er viktig å få behandling ved første tegn til diaré (se avsnitt 4)
- dersom du kaster opp eller er kvalm
- dersom du har uforklarlige symptomer som at huden eller den hvite delen av øynene dine blir gulaktig (gulst), mørk eller brun (tefarget) urin, smerter øverst på høyre side av mageområdet (abdomen), at du blør eller får blåmerker lettere enn normalt, eller føler deg trett. Dette kan være symptomer på alvorlige leverproblemer.
- dersom du utvikler feber, frysninger, rask pust eller rask hjerterytme. Dette kan være et symptom på en infeksjon eller infeksjon i blodet (sepsis) (se avsnitt 4)
- dersom du har sterke smerter i mageregionen, feber, frysninger, kvalme, oppkast eller stram mage eller oppblåsthet, da dette kan være symptomer på et hull i tarmveggen (gastrointestinal perforasjon)
- dersom du opplever en kombinasjon av noen eller alle følgende symptomer: plutselige kraftige magesmerter eller -kramper, rødt blod i avføringen, diaré eller forstoppelse, kvalme og oppkast, fordi dette kan være symptomer på en tarmbetennelse som følge av redusert blodgjennomstrømming (iskemisk kolitt)
- dersom du opplever smerter, hevelse, rødhet, varme i et ben eller du opplever smerter i brystet og pustevansker, da dette kan være symptomer på blodpropp i en av venene (blodårene)
- dersom du får en kraftig blødning
- dersom du opplever press i brystet eller smerter, spesielt på den venstre siden av kroppen, smerter i nakke, kjeve, skulder eller arm, rask hjerterytme, kortpustethet, kvalme eller oppkast, da dette kan være symptomer på et hjerteinfarkt
- dersom du får noen alvorlig(e) bivirkning(er) (se avsnitt 4)

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos barn eller ungdom for å behandle lungekreft (NSCLC) og skal derfor ikke brukes av barn og unge under 18 år.

### **Andre legemidler og Vargatef**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Dette legemidlet kan reagere med andre legemidler. Følgende legemidler kan øke mengden av nintedanib, virkestoffet i Vargatef, i blod og kan dermed øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4):

- ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- erytromycin (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)

Følgende legemidler kan redusere mengden av nintedanib i blod og dermed føre til redusert effekt av Vargatef:

- rifampicin (et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose)
- karbamazepin, fenytoin (brukes til å behandle epilepsi)
- johannesurt (et naturlegemiddel til behandling av depresjon)

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### Graviditet

Ikke bruk dette legemidlet under graviditet, da det kan skade det ufødte barnet ditt og medføre fødselsskader.

### Prevensjon

- Kvinner som kan bli gravide, må bruke en svært effektiv prevensjonsmetode for ikke å bli gravid når de begynner med Vargatef, mens de bruker Vargatef og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling.
- Du bør snakke med legen om hvilke prevensjonsmetoder som er best for deg.
- Oppkast og/eller diaré eller andre mage-/tarmtilstander kan påvirke opptaket av oral hormonprevensjon, som p-piller, og kan redusere effekten av disse. Dersom du opplever dette, må du snakke med legen din om en alternativ, bedre egnet prevensjonsmetode.
- Ta kontakt med lege eller apotek dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid under behandling med Vargatef.

### Amming

Det er ikke kjent om legemidlet blir skilt ut i morsmelk, og forårsaker skader på barn som ammes. Kvinner bør derfor ikke amme under behandling med Vargatef.

### **Fertilitet**

Effekten av dette legemidlet på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Vargatef kan i liten grad påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel.

### **Vargatef inneholder soya**

Kapslene inneholder soyalecitin. Dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya skal du ikke bruke dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Vargatef**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ikke ta Vargatef samme dag som du behandles med cellegift med docetaxsel.

Kapslene svelges hele med vann og må ikke tygges. Det anbefales å ta kapslene sammen med mat, dvs. under eller straks før eller etter et måltid.

Ikke åpne eller knus kapselen (se avsnitt 5).

Den anbefalte dosen er to kapsler om dagen (dette er totalt 300 mg nintedanib daglig). Ta ikke mer enn denne dosen.

Denne daglige dosen bør deles inn i to doser med én kapsel med ca. 12 timers mellomrom, for eksempel én kapsel om morgenen og én kapsel om kvelden. De to dosene bør tas til omtrent samme tid hver dag. Å ta legemidlet på denne måten sikrer at en jevn mengde med nintedanib opprettholdes i kroppen.

### **Dosereduksjon**

Legen din kan redusere den daglige dosen med Vargatef til 200 mg daglig (to kapsler à 100 mg) dersom du ikke tåler den anbefalte dosen på 300 mg daglig på grunn av bivirkninger (se avsnitt 4). I dette tilfellet vil legen din foreskrive Vargatef 100 mg myke kapsler til din behandling.

Du bør ta én kapsel av denne styrken to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom sammen med mat (for eksempel om morgenen og om kvelden) til omtrent samme tid hver dag.

Ikke reduser dosen eller avslutt behandlingen selv uten først å ta kontakt med lege.

Dersom legen din har avbrutt cellegiftbehandlingen din med docetaksel, skal du fortsette å ta Vargatef to ganger daglig.

#### **Dersom du tar for mye av Vargatef**

Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart.

#### **Dersom du har glemt å ta Vargatef**

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta den neste dosen med Vargatef som planlagt ved neste tidspunkt og med dosen som er anbefalt av legen din eller apoteket.

#### **Dersom du avbryter behandling med Vargatef**

Ikke slutt å bruke Vargatef uten først å ta kontakt med lege. Det er viktig å bruke dette legemidlet hver dag, så lenge legen din foreskriver det. Hvis ikke du tar dette legemidlet som foreskrevet av legen din, kan det hende denne kreftbehandlingen ikke virker ordentlig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må være spesielt oppmerksom dersom du får følgende bivirkninger under behandling med Vargatef:

- ***Diaré*** (*svært vanlig, kan ramme mer enn 1 av 10 personer*)

Diaré kan føre til tap av væske og viktige salter (elektrolytter, som natrium eller kalium) i kroppen din. Drikk rikelig med vann ved første tegn til diaré og ta straks kontakt med lege. Start egnet behandling av diaré, f.eks. med loperamid, så snart som mulig etter at du har kontaktet legen din.

- ***Febril nøytropeni og blodforgiftning*** (*vanlig, kan ramme opptil 1 av 10 personer*)

Behandling med Vargatef kan føre til et lavere antall av en type hvite blodceller (*nøytropeni*) som er viktige for kroppens reaksjon mot bakterie- eller soppinfeksjoner. Som konsekvens av nøytropeni, kan feber (*febril nøytropeni*) og infeksjon i blodet (sepsis) forekomme. Informer legen din straks dersom du utvikler feber, frysninger, rask pust eller rask hjerterytme.

Under behandling med Vargatef vil legen din overvåke blodcellene dine med jevne mellomrom og undersøke deg for tegn på infeksjon, som betennelse, feber eller tretthet.

Følgende bivirkninger ble observert under behandling med dette legemidlet:

*Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)*

- diaré – se over
- smertefull, nummen og/eller kriblende følelse i fingre og tær (*perifer nevropati*)
- kvalme
- oppkast
- smerter i magen (buken)
- blødning
- reduksjon i antallet hvite blodceller (*nøytropeni*)
- betennelse i slimhinnen i fordøyelseskanalen, som inkluderer sår i munnen (*mukositt, inkludert stomatitt*)
- utslett
- nedsatt matlyst
- elektrolyttforstyrrelse
- forhøyede leverenzymverdier (alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, alkalisk fosfatase) i blodet, observert i blodprøver
- hårtap (alopesi)

*Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer)*

- blodforgiftning (*sepsis*) - se over
- reduksjon i antallet hvite blodceller ledsaget av feber (*febril nøytropeni*)
- blodpropper i venene (*venøs tromboembolisme*), spesielt i bena (symptomer inkluderer smerter, rødhet, hevelse, og varme i et ben). Blodproppene kan bevege seg gjennom blodkar til lungene og forårsake smerter i brystet og pustevansker (dersom du merker noen av disse symptomene, må du søke legehjelp umiddelbart).
- høyt blodtrykk (*hypertensjon*)
- væsketap (*dehydrering*)
- byller
- lavt antall blodplater (*trombocytopeni*)
- gulsott (*hyperbilirubinemi*)
- forhøyede leverenzymverdier (gamma-glutamyltransferase) i blodet som påvist i blodprøver
- vekttap
- kløe
- hodepine
- økt mengde protein i urinen (*proteinuri*)

*Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer)*

- forekomst av hull i tarmveggen (*gastrointestinal perforasjon*)
- alvorlige leverproblemer
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- hjerteinfarkt
- nyresvikt

*Ikke kjent (kan ramme et ukjent antall personer)*

- betennelse i tykktarmen
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Vargatef**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningene etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

Bruk ikke dette legemidlet dersom du legger merke til at blisterpakningen som inneholder kapslene er åpnet eller en kapsel er ødelagt.

Hvis du kommer i kontakt med innholdet i kapselen, må du umiddelbart vaske hendene med rikelige mengder vann (se avsnitt 3).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Vargatef

Virkestoffet er nintedanib. Hver myke kapsel inneholder 150 mg nintedanib (som esilat).

Andre innholdsstoffer er:

*Kapselinnhold:* Triglyserider av middels kjedelengde, hardfett, soyalecitin (E322)

*Kapselskall:* Gelatin, glyserol (85%), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172) gult jernoksid (E172)

### Hvordan Vargatef ser ut og innholdet i pakningen

Vargatef 150 mg myke kapsler (kapsler) er brunfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler (ca. 18 x 7 mm), merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og tallet «150» på den ene siden.

En eske inneholder 60 kapsler (6 aluminium blisterpakninger med 10 kapsler hver).

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

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



Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).