

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vargatef 100 mg zachte capsules

Vargatef 150 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 100 mg nintedanib (als esilaat)

Elke capsule bevat 150 mg nintedanib (als esilaat)

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat 1,2 mg sojalecithine.

Elke capsule bevat 1,8 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule (capsule)

Perzikkleurige, ondoorzichtige, langwerpige zachte gelatinecapsule aan één kant in zwart bedrukt met het Boehringer Ingelheim-bedrijfslogo en "100".

Bruine, ondoorzichtige, langwerpige zachte gelatinecapsule aan één kant in zwart bedrukt met het Boehringer Ingelheim-bedrijfslogo en "150".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vargatef is geïndiceerd in combinatie met docetaxel voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal gerecidiveerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met adenocarcinoomhistologie na eerstelijns-chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Vargatef moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in het gebruik van antikankertherapieën.

Dosering

De aanbevolen dosering nintedanib is 200 mg tweemaal daags met een tussenpoos van ongeveer 12 uur toegediend op dag 2 tot 21 van een standaard 21-daagse docetaxel behandelingscyclus.

Vargatef mag niet op dezelfde dag ingenomen worden als die van de toediening van docetaxel (= dag 1). Als een dosis nintedanib wordt gemist, moet toediening hervat worden op de volgende geplande tijd in de aanbevolen dosis. De individuele dagelijkse doses van nintedanib mogen niet verder dan de aanbevolen dosis worden verhoogd om gemiste doses goed te maken. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 400 mg mag niet worden overschreden.

Patiënten kunnen de therapie met nintedanib voortzetten na stopzetting van docetaxel zolang klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Zie voor dosering, wijze van toediening en dosisaanpassingen van docetaxel de desbetreffende productinformatie voor docetaxel.

Dosisaanpassingen

Als eerste maatregel voor de beheersing van bijwerkingen (zie tabellen 1 en 2) moet behandeling met nintedanib tijdelijk worden onderbroken tot de specifieke ongewenste reactie is afgenomen tot een niveau dat voortzetting van de therapie mogelijk maakt (tot graad 1 of baseline).

Nintedanib-behandeling kan worden hervat met een lagere dosis. Dosisaanpassingen in stappen van 100 mg per dag (d.w.z. een vermindering van 50 mg per toediening) op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid worden aanbevolen zoals beschreven in Tabel 1 en Tabel 2.

In geval van verder aanhouden van de bijwerking(en), d.w.z. als een patiënt 100 mg tweemaal per dag niet verdraagt, moet de behandeling met Vargatef definitief worden gestaakt. In geval van specifieke verhogingen van aspartaataminotransferase (ASAT)- / alanineaminotransferase (ALAT)-waarden tot > 3 x bovengrens van normaal (ULN) in combinatie met een toename van totaal bilirubine tot ≥ 2 x ULN en alkalische fosfatase (AF) < 2 x ULN; (zie tabel 2) moet behandeling met Vargatef worden onderbroken. Tenzij er een alternatieve oorzaak is vastgesteld, moet behandeling met Vargatef definitief worden gestaakt (zie ook rubriek 4.4).

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen voor Vargatef (nintedanib) in geval van diarree, braken en andere niet-hematologische of hematologische bijwerkingen

CTCAE* Bijwerking	Dosisaanpassing
Diarree \geq graad 2 voor meer dan 7 opeenvolgende dagen ondanks antidiarreebehandeling OF Diarree \geq graad 3 ondanks antidiarreebehandeling	Na onderbreking van de behandeling en herstel tot graad 1 of baseline, dosisverlaging van 200 mg tweemaal daags naar 150 mg tweemaal daags en – als een 2e dosisverlaging noodzakelijk wordt geacht – van 150 mg tweemaal daags naar 100 mg tweemaal daags.
Braken \geq graad 2 EN/OF Misselijkheid \geq graad 3 ondanks behandeling met anti-emeticum	
Andere niet-hematologische of hematologische bijwerking van \geq graad 3	

* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen voor Vargatef (nintedanib) in geval van ASAT- en/of ALAT- en bilirubineverhogingen

ASAT/ALAT- en bilirubineverhogingen	Dosisaanpassing
Verhoging van ASAT- en/of ALAT-waarden tot > 2,5 x ULN in combinatie met verhoging van totaal bilirubine tot $\geq 1,5$ x ULN OF Verhoging van ASAT- en/of ALAT-waarden tot > 5 x ULN	Na onderbreking van de behandeling en herstel van transaminasewaarden naar $\leq 2,5$ x ULN in combinatie met bilirubine naar normaal, dosisverlaging van 200 mg tweemaal daags naar 150 mg tweemaal daags en – indien een 2e dosisverlaging noodzakelijk wordt geacht – van 150 mg tweemaal daags naar 100 mg tweemaal daags.
Verhoging van ASAT- en/of ALAT-waarden tot > 3 x ULN in combinatie met een toename van totaal bilirubine tot ≥ 2 x ULN en AF < 2 x ULN	Tenzij er een alternatieve oorzaak is vastgesteld, moet behandeling met Vargatef definitief worden gestaakt.

ASAT: aspartaataminotransferase ALAT: alanineaminotransferase
AF: alkalische fosfatase ULN: upper limit of normal

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vargatef bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Bij oudere patiënten zijn geen algemene verschillen in veiligheid en werkzaamheid waargenomen. In het hoofdonderzoek 1199.13 waren 85 patiënten (12,9% van de patiënten met adenocarcinoomhistologie) ≥ 70 jaar oud (mediane leeftijd: 72 jaar, bereik: 70-80 jaar) (zie rubriek 5.1). Er is geen aanpassing van de initiële dosering vereist op basis van leeftijd van een patiënt (zie rubriek 5.2).

Etniciteit en lichaamsgewicht

Op basis van populatiefarmacokinetische (PK) analyses zijn er geen *a priori* dosisaanpassingen van Vargatef nodig (zie rubriek 5.2). Veiligheidsgegevens voor negroïde en Afro-Amerikaanse patiënten zijn beperkt.

Nierinsufficiëntie

Minder dan 1% van een enkelvoudige dosis nintedanib wordt uitgescheiden via de nieren (zie rubriek 5.2). Aanpassing van de aanvangsdosis bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie is niet nodig. De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van nintedanib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (< 30 ml/min creatinineklaring).

Leverinsufficiëntie

Nintedanib wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via biliaire/fecale excretie (> 90%). De blootstelling nam toe bij patiënten met leverinsufficiëntie (Child-Pugh A, Child-Pugh B; zie rubriek 5.2). Op basis van klinische gegevens is geen aanpassing van de aanvangsdosis noodzakelijk bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child Pugh A). De beperkte veiligheidsgegevens van 9 patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B) zijn onvoldoende om deze populatie te karakteriseren. De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van nintedanib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C). Behandeling met Vargatef van patiënten met matig ernstige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Vargatef-capsules moeten oraal worden ingenomen, bij voorkeur met voedsel, in hun geheel met water doorgeslikt, en mogen niet worden gekauwd of geplet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor nintedanib, pinda's of soja, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gastro-intestinale aandoeningen

Diarree was de frequentst gemelde gastro-intestinale bijwerking en viel in de tijd nauw samen met de toediening van docetaxel (zie rubriek 4.8). In de klinische studie LUME-Lung 1 (zie rubriek 5.1) had de meerderheid van de patiënten lichte tot matig ernstige diarree. Diarree dient bij de eerste verschijnselen te worden behandeld met voldoende hydratatie en anti-diarrhoica, bijvoorbeeld loperamide, en kan onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Vargatef vereisen (zie rubriek 4.2).

Misselijkheid en braken, meestal licht tot matig van ernst, waren frequent gemelde gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek 4.8). Onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Vargatef (zie rubriek 4.2) kan ondanks een gepaste ondersteunende zorg nodig zijn. Ondersteunende zorg bij misselijkheid en braken kan bestaan uit geneesmiddelen met anti-emetische eigenschappen, bijv. glucocorticoïden, antihistaminica of 5-HT₃-receptorantagonisten en voldoende hydratatie.

In het geval van dehydratie is toediening van elektrolyten en vloeistoffen vereist. De plasmaspiegels van elektrolyten moeten worden gecontroleerd indien relevante gastro-intestinale bijwerkingen optreden.

Neutropenie en sepsis

Een hogere frequentie van neutropenie van CTCAE graad ≥ 3 werd waargenomen bij patiënten behandeld met Vargatef in combinatie met docetaxel in vergelijking met behandeling met alleen docetaxel.

Latere complicaties zoals sepsis of febriele neutropenie zijn waargenomen.

Tijdens de behandeling dient het bloedbeeld te worden gecontroleerd, in het bijzonder tijdens de gecombineerde behandeling met docetaxel. Frequente controle van het volledige bloedbeeld dient te worden uitgevoerd bij het begin van elke behandelingscyclus en rond de laagst gemeten waarde voor patiënten behandeld met nintedanib in combinatie met docetaxel, en zoals klinisch geïndiceerd na de toediening van de laatste combinatiecyclus.

Leverfunctie

Op basis van verhoogde blootstelling is het risico op bijwerkingen mogelijk verhoogd bij patiënten met verminderde leverfunctie (Child Pugh A: zie rubrieken 4.2 en 5.2). Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar van 9 patiënten met hepatocellulair carcinoom en matige leverinsufficiëntie, geklassificeerd als Child Pugh B. Hoewel er geen onverwachte veiligheidsbevindingen werden gemeld bij deze patiënten, zijn de data onvoldoende om een aanbeveling te doen voor behandeling van patiënten met matige leverinsufficiëntie. De werkzaamheid van nintedanib is niet onderzocht bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B). De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van nintedanib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C). Behandeling met Vargatef wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

De toediening van nintedanib ging gepaard met een verhoging van leverenzymen (ALAT, ASAT, AF, gamma-glutamyltransferase) of bilirubine, met een potentieel hoger risico voor vrouwelijke patiënten. Deze verhogingen waren in de meerderheid van de gevallen omkeerbaar.

Transaminase-, AF- en bilirubinespiegels moeten worden onderzocht vóór de aanvang van de combinatiebehandeling met Vargatef plus docetaxel. De waarden moeten worden gecontroleerd zoals klinisch geïndiceerd of periodiek tijdens de behandeling, d.w.z. in de combinatiefase met docetaxel bij het begin van elke behandelingscyclus en maandelijks in geval Vargatef wordt voortgezet als monotherapie na stopzetting van docetaxel.

Als relevante verhogingen van leverenzymen worden gemeten, kan onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Vargatef noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Andere oorzaken van de verhoogde leverenzymen moeten worden onderzocht en respectieve maatregelen moeten worden genomen als dat nodig is. In geval van specifieke veranderingen in leverwaarden (ASAT/ALAT > 3 x ULN; totaal bilirubine \geq 2 x ULN en AF < 2 x ULN) moet behandeling met Vargatef worden onderbroken. Tenzij er een andere oorzaak is vastgesteld, moet behandeling met Vargatef definitief worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Bloeding

VEGFR-remming kan een verhoogd risico op bloeden met zich meebrengen. In de klinische studie (LUME-Lung 1; zie rubriek 5.1) met Vargatef was de bloedingsfrequentie bij beide behandelingsarmen vergelijkbaar (zie rubriek 4.8).

Lichte tot matig ernstige epistaxis vertegenwoordigde het meest voorkomende bloedingsincident. De meerderheid van de fatale bloedingsincidenten was tumorgerelateerd. Er waren geen onevenwichtigheden wat betreft respiratoire of fatale bloedingen en er is geen intracerebrale bloeding gemeld.

Patiënten met recente pulmonale bloeding (> 2,5 ml rood bloed) evenals patiënten met centraal gelegen tumoren met radiologisch bewijs van de lokale invasie van grote bloedvaten of radiologisch bewijs van holtevormende of necrotische tumoren waren uitgesloten van klinische studies. Daarom wordt het niet aanbevolen om deze patiënten te behandelen met Vargatef.

Antistollingstherapie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een erfelijke aanleg voor bloedingen of voor patiënten die een volledige dosis antistollingsbehandeling krijgen voor aanvang van de behandeling met Vargatef. Bij patiënten op chronische, laaggedoseerde laagmoleculaire heparines of acetylsalicylzuur werd geen verhoogde frequentie van bloedingen waargenomen. Patiënten die trombo-embolische voorvallen ontwikkelden tijdens de behandeling en die antistollingsbehandeling nodig hadden, mochten Vargatef blijven gebruiken en vertoonden geen verhoogde frequentie van bloedingsincidenten. Patiënten die gelijktijdig antistollingsmiddelen innemen, zoals warfarine of fenprocoumon, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op veranderingen in protrombinetijd, internationale genormaliseerde ratio (INR) en klinische bloedingsvoorvallen.

Hersenmetastase

Stabiele hersenmetastase

Geen verhoogde frequentie van cerebrale bloeding werd waargenomen bij patiënten met adequaat voorbehandelde hersenmetastasen die gedurende \geq 4 weken voor aanvang van de behandeling met Vargatef stabiel waren. Dergelijke patiënten moeten echter nauwgezet worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van cerebrale bloedingen.

Actieve hersenmetastase

Patiënten met actieve hersenmetastase werden uitgesloten van klinische studies en worden niet aanbevolen voor behandeling met Vargatef.

Veneuze trombo-embolie

Patiënten die behandeld worden met Vargatef, hebben een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie, waaronder diepe veneuze trombose. Patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op trombo-embolische voorvallen. Vargatef moet worden gestaakt bij patiënten met levensbedreigende veneuze trombo-embolische reacties.

Arteriële trombo-embolische voorvallen

De frequentie van arteriële trombo-embolische voorvallen was vergelijkbaar tussen de twee behandelingsarmen in de fase 3-studie 1199.13 (LUME-Lung 1). Patiënten met een recente voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte werden uitgesloten van dit onderzoek. Een verhoogde frequentie van arteriële trombo-embolische voorvallen werd echter waargenomen bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) behandeld met nintedanib-monotherapie. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het behandelen van patiënten met een hoger cardiovasculair risico, waaronder bekende coronaire hartziekten. Onderbreking van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die klachten of symptomen van acute myocardischemie ontwikkelen.

Gastro-intestinale perforaties

De frequentie van een gastro-intestinale perforatie was vergelijkbaar tussen de behandelingsarmen in de klinische studie. Op basis van het werkingsmechanisme kunnen patiënten behandeld met Vargatef echter een verhoogd risico op gastro-intestinale perforaties hebben. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een eerdere buikoperatie of een recente geschiedenis van een perforatie van een hol orgaan. Vargatef mag daarom pas ten minste 4 weken na een zware operatie worden gestart. Therapie met Vargatef moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een gastro-intestinale perforatie ontwikkelen.

Complicaties met wondgenezing

Op basis van het werkingsmechanisme kan nintedanib wondgenezing beïnvloeden. In de LUME-Lung 1-studie werd geen verhoogde frequentie van verminderde wondgenezing waargenomen. Er zijn geen speciale studies uitgevoerd die het effect van nintedanib op wondgenezing onderzochten. Behandeling met Vargatef mag daarom alleen worden gestart of – in geval van perioperatieve onderbreking – worden hervat als klinisch is geoordeeld dat adequate wondheling plaatsvindt.

Effect op QT-interval

Er werd voor nintedanib geen QT-prolongatie waargenomen in het klinisch onderzoeksprogramma (zie rubriek 5.1).

Omdat van verschillende andere tyrosinekinaseremmers bekend is dat ze een effect hebben op QT, moet zorgvuldigheid worden betracht bij de toediening van nintedanib bij patiënten die QTc-prolongatie kunnen ontwikkelen.

Allergische reactie

Voedingsproducten op basis van soja staan bekend om het veroorzaken van allergische reacties, waaronder ernstige anafylaxie bij personen met soja-allergie. Patiënten met een bekende allergie voor pinda-eiwit hebben een verhoogd risico op ernstige reacties op sojapreparaten.

Speciale patiëntengroepen

Nintedanib-blootstelling nam lineair toe met de leeftijd van de patiënt, was omgekeerd gecorreleerd aan gewicht en was over het algemeen hoger bij patiënten van Aziatische afkomst. Dit kan resulteren in een verhoogde kans op het ontwikkelen van leverenzymverhogingen. Nauwgezette controle wordt aanbevolen bij patiënten met een aantal van deze risicofactoren.

In studie 1199.13 (LUME-Lung 1) was er een hogere frequentie van SAE's (ernstige ongewenste voorvallen) bij patiënten die waren behandeld met nintedanib plus docetaxel met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg vergeleken met patiënten met een gewicht ≥ 50 kg; het aantal patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg was echter klein. Nauwgezette controle wordt daarom aanbevolen bij patiënten die < 50 kg wegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

P-glycoproteïne (P-gp)

Nintedanib is een substraat van P-gp (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening met de krachtige P-gp-remmer ketoconazol verhoogde de blootstelling aan nintedanib 1,61-voudig op basis van de AUC

en 1,83-voudig op basis van de C_{max} bij een specifieke geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie. In een geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie met de krachtige P-gp-inductor rifampicine daalde de blootstelling aan nintedanib tot 50,3% op basis van de AUC en tot 60,3% op basis van de C_{max} na gelijktijdige toediening met rifampicine in vergelijking met toediening van nintedanib alleen. Indien gelijktijdig toegediend met nintedanib, kunnen krachtige P-gp-remmers (bijv. ketoconazol of erytromycine) de blootstelling aan nintedanib verhogen. In dergelijke gevallen dienen de patiënten nauwgezet gecontroleerd te worden op verdraagbaarheid van nintedanib. Beheersing van bijwerkingen kan onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Vargatef vereisen (zie rubriek 4.2).

Krachtige P-gp-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid) kunnen de blootstelling aan nintedanib verlagen. Gelijktijdige toediening met nintedanib moet zorgvuldig worden overwogen.

Cytochroom (CYP)-enzymen

Slechts een klein deel van de biotransformatie van nintedanib bestaat uit CYP-routes. Nintedanib en zijn metabolieten, de vrije zuurgroep BIBF 1202 en zijn BIBF 1202-glucuronide, remden of induceerden geen CYP-enzymen in preklinische studies (zie rubriek 5.2). De waarschijnlijkheid van geneesmiddelinteracties met nintedanib gebaseerd op CYP-metabolisme wordt daarom als gering beschouwd.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van nintedanib met docetaxel (75 mg/m²) veranderde de farmacokinetiek van beide geneesmiddelen niet in een relevante mate.

De kans op interacties van nintedanib met hormonale anticonceptiva werd niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Nintedanib kan foetale schade veroorzaken bij de mens (zie rubriek 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden en behandeld worden met Vargatef, moet worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens deze behandeling en effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot ten minste 3 maanden na de laatste dosis Vargatef. Aangezien het effect van nintedanib op het metabolisme en op de werkzaamheid van anticonceptiva niet is onderzocht, moeten barrièremethoden als een tweede vorm van anticonceptie worden toegepast om zwangerschap te voorkomen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van nintedanib bij zwangere vrouwen, maar uit preklinisch dieronderzoek is reproductietoxiciteit van deze werkzame stof (zie rubriek 5.3) gebleken. Omdat nintedanib ook bij de mens foetale schade kan veroorzaken, moet het niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische situatie behandeling vereist. Zwangerschapstesten moeten in elk geval vóór de behandeling met Vargatef worden uitgevoerd.

Vrouwelijke patiënten dienen te worden geadviseerd hun arts of apotheker te informeren wanneer zij zwanger worden tijdens de behandeling met Vargatef.

Als de patiënt zwanger wordt wanneer ze Vargatef gebruikt, moet ze op de hoogte worden gebracht van het mogelijke gevaar voor de foetus. Beëindiging van de behandeling met Vargatef moet dan worden overwogen.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de uitscheiding van nintedanib/metabolieten in de moedermelk. Preklinische studies toonden aan dat kleine hoeveelheden nintedanib/metabolieten ($\leq 0,5\%$ van de toegediende dosis) werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Vargatef.

Vruchtbaarheid

Op basis van preklinische onderzoeken is er geen bewijs voor aantasting van de mannelijke

vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens bij mens of dier beschikbaar over mogelijke effecten van nintedanib op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vargatef heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of bij het bedienen van machines gedurende de behandeling met Vargatef.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens die in de rubrieken hierna worden gepresenteerd, zijn gebaseerd op de wereldwijde, dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3-hoofdstudie 1199.13 (LUME-Lung 1) die de behandeling met nintedanib plus docetaxel tegen placebo plus docetaxel vergeleek bij patiënten met lokaal gevorderd, of gemetastaseerd, of terugkerend NSCLC na eerstelijns-chemotherapie. De frequentst gemelde bijwerkingen specifiek voor nintedanib waren diarree, verhoogde leverenzymwaarden (ALAT en ASAT) en braken. Tabel 3 geeft een samenvatting van de bijwerkingen per systeem/orgaanklasse (SOC). Voor de behandeling van geselecteerde bijwerkingen, zie rubriek 4.4. Informatie over geselecteerde bijwerkingen waargenomen in de LUME-Lung 1-studie worden hieronder beschreven.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 vat de frequenties van bijwerkingen samen die werden gerapporteerd in het hoofdonderzoek LUME-Lung 1 voor patiënten met NSCLC met adenocarcinoomhistologie (n = 320). Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van verminderde ernst.

Tabel 3: Samenvatting van bijwerkingen per frequentiecategorie

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Febriele neutropenie, abcessen, sepsis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie (waaronder febriele neutropenie)	Trombocytopenie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust, verstoorde elektrolytenbalans	Dehydratie	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Perifere neuropathie		
Bloedvat-aandoeningen	Bloedingen ¹⁾	Veneuze trombo-embolie, hypertensie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, braken, misselijkheid, abdominale pijn,		Perforatie ¹⁾ Pancreatitis ²⁾
Lever- en galaandoeningen	Alanineamino-transferase verhoogd, aspartaatamino-transferase verhoogd, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed	Hyperbilirubinemie, verhoogd gammaglutamyl-transferase	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Mucositis (waaronder stomatitis), huiduitslag		

¹⁾ Frequentie was niet verhoogd bij patiënten behandeld met nintedanib plus docetaxel in vergelijking met placebo plus docetaxel.

²⁾ Voorvallen van pancreatitis zijn gemeld bij patiënten die nintedanib innamen voor de behandeling van IPF en NSCLC. De meerderheid van deze voorvallen werden gemeld voor patiënten met de indicatie IPF.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Diarree

In de nintedanib-arm kwam diarree voor in 43,4% (\geq graad 3: 6,3%) van de patiënten met adenocarcinoom. De meerderheid van de bijwerkingen verscheen in nauwe temporele relatie met de toediening van docetaxel. De meeste patiënten herstelden van diarree na stopzetting van de behandeling, behandeling met antidiarroïca en verlaging van de nintedanib-dosering.

Voor aanbevolen maatregelen en aanpassingen van de dosis in geval van diarree, zie respectievelijk rubrieken 4.4 en 4.2.

Leverenzymverhogingen en hyperbilirubinemie

Lever-gerelateerde bijwerkingen traden op bij 42,8% van de met nintedanib behandelde patiënten. Ongeveer een derde van deze patiënten had lever-gerelateerde bijwerkingen met een ernst \geq graad 3. Bij patiënten met verhoogde leverparameters was het gebruik van het vastgestelde, stapsgewijze dosisverlagingsschema de passende maatregel en stopzetting van de behandeling was slechts nodig bij 2,2% van de patiënten. Bij de meerderheid van de patiënten waren verhogingen van leverparameters omkeerbaar.

Voor informatie over speciale populaties, aanbevolen maatregelen en aanpassingen van de dosis bij leverenzym- en bilirubineverhogingen, zie respectievelijk rubrieken 4.4 en 4.2.

Neutropenie, febriële neutropenie en sepsis

Sepsis en febriële neutropenie zijn gemeld als complicaties volgend op neutropenie. De percentages van sepsis (1,3%) en febriële neutropenie (7,5%) waren verhoogd bij behandeling met nintedanib in vergelijking met de placebogroep. Het is belangrijk dat het bloedbeeld van de patiënt gecontroleerd wordt tijdens de behandeling, met name tijdens de combinatiebehandeling met docetaxel (zie rubriek 4.4).

Bloedingen

Hoewel bloeding een verwachte bijwerking is van nintedanib vanwege zijn werkingsmechanisme, was de bloedingsincidentie vergelijkbaar tussen de 2 behandelingsgroepen (placebo: 11,1%, nintedanib: 10,9%) bij patiënten met adenocarcinoom.

Perforatie

Zoals verwacht vanwege zijn werkingsmechanisme, kan perforatie optreden bij patiënten behandeld met nintedanib. De frequentie van patiënten met gastro-intestinale perforatie was echter laag.

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is ook een bekend probleem bij de behandeling met docetaxel. Perifere neuropathie werd gemeld bij 16,5% van de patiënten in de placebo-arm en bij 19,1% van de patiënten in de nintedanib-arm.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum of specifieke behandeling voor een overdosering van nintedanib. De hoogste enkelvoudige dosis van nintedanib toegediend in fase I-studies was 450 mg eenmaal daags. Daarnaast hadden 2 patiënten een overdosering van maximaal 600 mg tweemaal daags tot maximaal acht dagen. Waargenomen bijwerkingen kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van nintedanib, d.w.z. verhoogde leverenzymen en gastro-intestinale symptomen. Beide patiënten herstelden van deze bijwerkingen. In geval van overdosering moet de behandeling worden onderbroken en naar behoren algemene ondersteunende maatregelen worden begonnen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, eiwitkinaseremmers.

ATC-code: L01XE31.

Werkingsmechanisme

Nintedanib is een drievoudige angiokinaseremmer die kinaseactiviteit blokkeert van receptoren van vasculaire endotheliale groeifactor (VEGFR 1-3), receptoren van aan bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGFR α en β) en fibroblastgroeifactorreceptoren (FGFR 1-3). Nintedanib bindt competitief aan de adenosinetriphosfaat (ATP)-bindingsholte van deze receptoren en blokkeert de intracellulaire signalering die cruciaal is voor de proliferatie en overleving van endotheliale alsook perivasculaire cellen (pericyten en vasculaire gladde spiercellen). Bovendien worden Fms-achtig tyrosine-eiwitkinase (Flt)-3, lymfocyt-specifiek tyrosine-eiwitkinase (Lck) en proto-oncogene tyrosine-eiwitkinase Src (Src) geremd.

Farmacodynamische effecten

Tumorangiogenese is een essentieel kenmerk dat bijdraagt aan tumorgroei, progressie en metastasevorming en wordt voornamelijk getriggerd door het vrijkomen van proangiogene factoren die worden afgescheiden door de tumorcel (d.w.z. VEGF en bFGF) om endotheliale alsook perivasculaire cellen van de gastheer aan te trekken om toevoer van zuurstof en voedingsstoffen via het vasculaire systeem van de gastheer te vergemakkelijken. In preklinische ziektemodellen verstoorde nintedanib als monotherapie effectief de vorming en instandhouding van het vasculaire systeem van de tumor, wat resulteerde in remming van de tumorgroei en tumorstilstand. Specifiek leidde behandeling van tumorxenograften met nintedanib tot een snelle vermindering van de dichtheid van de microvaten van de tumor, van de dekking van pericyten op de vaten en van perfusie van de tumor.

Dynamisch contrast-versterkte magnetische-resonantiebeeldvorming (DCE-MRI) metingen toonden een antiangiogeen effect van nintedanib bij mensen. Het was niet duidelijk dosisafhankelijk, maar de meeste reacties werden waargenomen bij doses van ≥ 200 mg. Logistische regressie toonde een statistisch significant verband aan tussen het antiangiogene effect en blootstelling aan nintedanib. DCE-MRI-effecten werden gezien 24 - 48 uur na de eerste inname van het geneesmiddel en bleven behouden of waren zelfs toegenomen na een continue behandeling gedurende een aantal weken. Er werd geen correlatie gevonden tussen de DCE-MRI-respons en de daaropvolgende klinisch significante vermindering van doellaesiegrootte, maar DCE-MRI-respons werd wel in verband gebracht met stabilisatie van de ziekte.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid in de fase 3-hoofdstudie LUME-Lung 1

De werkzaamheid en veiligheid van Vargatef werden onderzocht bij 1314 volwassen patiënten met lokaal gevorderd, gemetastaseerd of gerecidiveerd NSCLC na één eerdere lijn van chemotherapie. 'Lokaal recidief' werd gedefinieerd als lokaal herhaald optreden van de tumor zonder metastasen bij opname in de studie. Het onderzoek omvatte 658 patiënten (50,1%) met adenocarcinoom, 555 patiënten (42,2%) met plaveiselcelcarcinoom en 101 patiënten (7,7%) met een andere tumorhistologie.

Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar nintedanib 200 mg oraal tweemaal daags in combinatie met 75 mg/m² intraveneus docetaxel elke 21 dagen (n = 655) of placebo oraal tweemaal daags in combinatie met 75 mg/m² docetaxel elke 21 dagen (n = 659). Randomisatie werd gestratificeerd naar Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status (0 versus 1), voorbehandeling met bevacizumab (ja versus nee), hersenmetastase (ja versus nee) en tumorhistologie (plaveiselcel- versus niet-plaveiselceltumorhistologie).

Patiëntkenmerken waren naar histologie evenwichtig verdeeld tussen de behandelingsarmen in de totale populatie en in de subgroepen. In de totale populatie was 72,7% van de patiënten man. De meerderheid van de patiënten was niet-Aziatisch (81,6%), de mediane leeftijd was 60,0 jaar, de baseline-ECOG-prestatiestatus was 0 (28,6%) of 1 (71,3%); één patiënt had een baseline-ECOG-prestatiestatus van 2. Vijf komma acht procent (5,8%) van de patiënten had stabiele hersenmetastase bij inclusie in de studie en 3,8% was eerder behandeld met bevacizumab.

Het stadium van de ziekte werd op het moment van diagnose bepaald met behulp van Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC) editie 6 of 7. In de totale populatie had 16,0% van de patiënten ziektestadium < IIIB/IV, had 22,4% ziektestadium IIIB en had 61,6% ziektestadium IV. Bij aanvang van de studie had 9,2% van de patiënten een lokaal terugkerend ziektestadium zoals beoordeeld bij baseline. Van de patiënten met tumor met adenocarcinoomhistologie had 15,8% ziektestadium < IIIB/IV, had 15,2% ziektestadium IIIB en had 69,0% ziektestadium IV.

5,8% van de adenocarcinoompatiënten had bij aanvang van de studie lokaal terugkerend ziektestadium zoals beoordeeld bij baseline.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door een onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) gebaseerd op de intention-to-treat (ITT)-populatie en getest door histologie. Totale overleving (OS) was het belangrijkste secundaire eindpunt. Andere werkzaamheidsresultaten waren objectieve respons, ziektecontrole, verandering in tumorgrootte en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

De toevoeging van nintedanib aan docetaxel leidde tot een statistisch significante vermindering van het risico op progressie of overlijden met 21% van de totale populatie (risicoratio (HR) 0,79; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,68-0,92; $p = 0,0019$) zoals bepaald door de onafhankelijke toetsingscommissie. Dit resultaat werd bevestigd in de follow-up PFS analyse (HR 0,85, 95% BI: 0,75-0,96; $p = 0,0070$) die alle gebeurtenissen verzameld op het moment van de definitieve OS-analyse omvatte. Analyse van totale overleving in de totale populatie bereikte geen statistische significantie (HR 0,94; 95 % BI: 0,83-1,05).

Hierbij moet worden opgemerkt dat vooraf geplande analyses naar histologie alleen in de adenocarcinoompopulatie een statistisch significant verschil in OS lieten zien tussen behandelingsarmen (tabel 4).

Zoals getoond in tabel 4 leidde de toevoeging van nintedanib aan docetaxel voor de adenocarcinoompopulatie tot een statistisch significante vermindering van het risico van progressie of overlijden met 23% (HR 0,77; 95% BI: 0,62-0,96). In lijn met deze waarnemingen lieten gerelateerde studie-eindpunten zoals ziektecontrole en verandering in de grootte van de tumor significante verbeteringen zien.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten voor studie LUME-Lung 1 voor patiënten met een adenocarcinoomhistologie

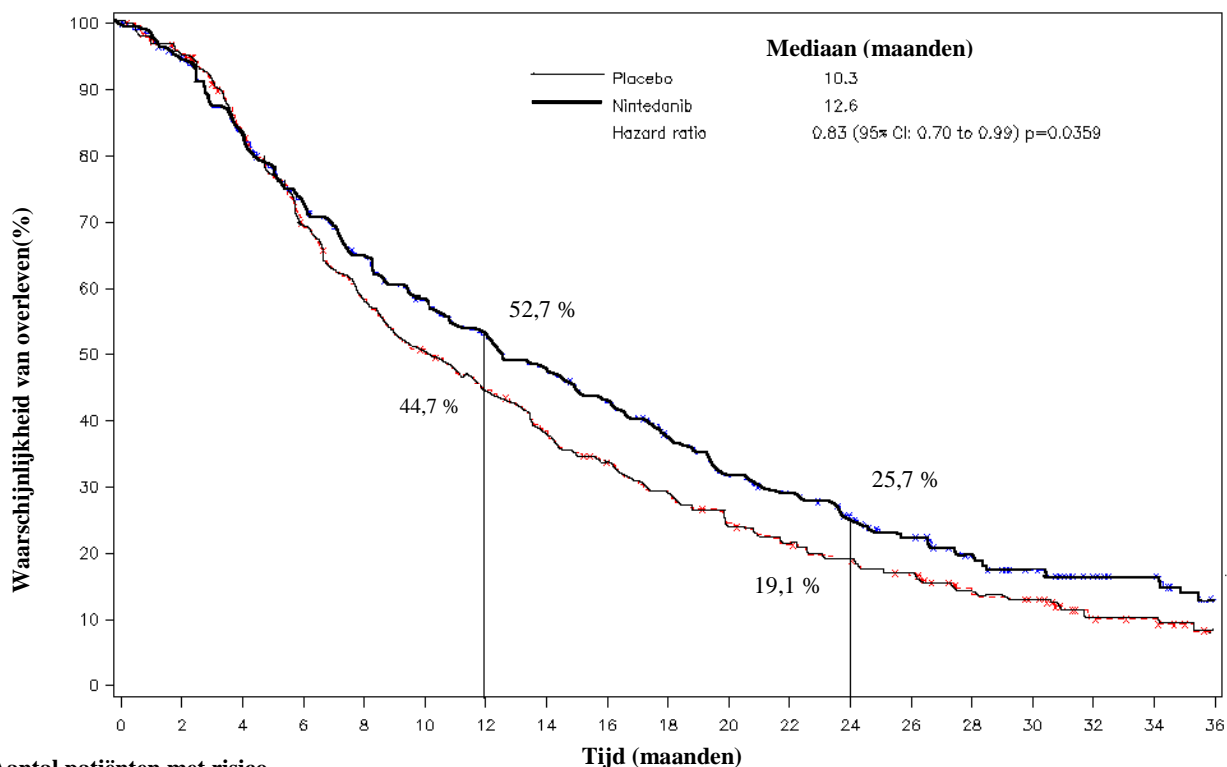
	Vargatef + docetaxel	Placebo + docetaxel
Progressievrije overleving (PFS)* - primaire analyse		
Patiënten, n	277	285
Aantal sterfgevallen of progressies, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Mediane PFS [maanden]	4,0	2,8
HR (95% BI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Gestratificeerde log-rangtest p-waarde**	0,0193	
Progressievrije overleving (PFS) *** - Follow-upanalyse		
Patiënten, n	322	336
Aantal sterfgevallen of progressies, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Mediane PFS [maanden]	4,2	2,8
HR (95% BI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Gestratificeerde log-rangtest p-waarde**	0,0485	
Ziektecontrole [%]	60,2	44,0
Oddsratio (95% BI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-waarde ⁺	< 0,0001	
Objectieve respons [%]	4,7	3,6
Oddsratio (95% BI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-waarde ⁺	0,4770	
Tumorafname [%] ^o	-7,76	-0,97
p-waarde ^o	0,0002	
Totale overleving (OS) ***		
Patiënten, n	322	336
Aantal sterfgevallen of progressies, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Mediane OS [maanden]	12,6	10,3
HR (95% BI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Gestratificeerde log-rangtest p-waarde*	0,0359	

HR: risicoratio; BI: betrouwbaarheidsinterval

- * Primaire PFS-analyse uitgevoerd nadat 713 PFS-gebeurtenissen waren waargenomen op basis van IRC-beoordeling in de totale ITT-populatie (332 gebeurtenissen bij adenocarcinoompatiënten).
- ** Gestratificeerd naar baseline ECOG PS (0 versus 1), hersenmetastasen bij baseline (ja versus nee) en voorgaande behandeling met bevacizumab (ja versus nee).
- ***OS-analyse en follow-up PFS-analyse uitgevoerd nadat in de totale ITT-populatie 1121 overlijdensgevallen waren waargenomen (535 gebeurtenissen bij adenocarcinoompatiënten).
- + Oddsratio en p-waarde werden verkregen uit een logistisch regressiemodel gecorrigeerd voor baseline-ECOG-prestatiescore (0 versus 1).
- o Gecorrigeerd gemiddelde van de beste procentuele verandering t.o.v. de baseline en p-waarde gegenereerd uit een ANOVA-model gecorrigeerd voor baseline-ECOG PS (0 versus 1), hersenmetastasen bij baseline (ja versus nee) en voorafgaande behandeling met bevacizumab (ja versus nee).

Een statistisch significante verbetering in OS ten voordele van behandeling met nintedanib plus docetaxel werd aangetoond bij patiënten met adenocarcinoom met een 17% verlaging van het risico op overlijden (HR 0,83, p = 0,0359) en een mediane OS-verbetering met 2,3 maanden (10,3 versus 12,6 maanden, Figuur 1).

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor de totale overleving voor patiënten met adenocarcinoomhistologie per behandelingsgroep in studie LUME-Lung 1



Aantal patiënten met risico

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

Een vooraf gespecificeerde evaluatie werd uitgevoerd bij de populatie van adenocarcinoompatiënten van wie wordt aangenomen dat ze in de studie werden geïncludeerd met een bijzonder slechte behandelingsprognose, namelijk patiënten die vóór inclusie in de studie gedurende of kort na eerstelijns therapie progressie vertoonden. Deze populatie omvatte de adenocarcinoompatiënten die bij baseline verergering vertoonden en in de studie werden opgenomen minder dan 9 maanden sinds de start van hun eerstelijns therapie. Behandeling van deze patiënten met nintedanib in combinatie met docetaxel verminderde het overlijdensrisico met 25%, vergeleken met placebo plus docetaxel (HR 0,75, 95% BI: 0,60-0,92, $p = 0,0073$). Mediane OS verbeterde met 3 maanden (nintedanib: 10,9 maanden; placebo: 7,9 maanden). In een post-hocanalyse bij adenocarcinoompatiënten met progressie en die ≥ 9 maanden vanaf het begin van hun eerstelijns therapie in de studie werden geïncludeerd, bereikte het verschil geen statistische significantie (HR voor OS: 0,89, 95% BI 0,66 - 1,19).

Het gedeelte adenocarcinoompatiënten met stadium < IIB/IV bij diagnose was klein en evenwichtig verdeeld over de behandelingsarmen (placebo: 54 patiënten (16,1%); nintedanib: 50 patiënten, (15,5%)). De HR voor deze patiënten voor PFS en OS was respectievelijk 1,24 (95% BI: 0,68, 2,28) en 1,09 (95% BI: 0,70, 1,70). De steekproefgrootte was echter klein, er was geen significante interactie en het BI was breed en omvatte de HR voor OS van de totale adenocarcinoompopulatie.

Kwaliteit van leven

Behandeling met nintedanib veranderde niet significant de tijd tot verergering van de vooraf gespecificeerde symptomen hoesten, kortademigheid en pijn, maar resulteerde in een significante verslechtering in de diarreesymptoomschaal. Toch werd het totale behandelingsvoordeel van nintedanib waargenomen zonder dat zelfgerapporteerde kwaliteit van leven nadelig werd beïnvloed.

Effect op QT-interval

QT/QTc-metingen werden geregistreerd en geanalyseerd aan de hand van een speciale studie waarin nintedanib-monotherapie met sunitinib-monotherapie werd vergeleken bij patiënten met niercelcarcinoom. In deze studie verlengden enkelvoudige orale doses van 200 mg nintedanib evenals meerdere orale doses van 200 mg nintedanib tweemaal daags toegediend gedurende 15 dagen het

QTcF-interval niet. Een grondige QT-studie naar nintedanib toegediend in combinatie met docetaxel is echter niet uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vargatef in alle subgroepen van pediatrische patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nintedanib bereikte maximale plasmaconcentratie ongeveer 2 - 4 uur na orale toediening als zachte gelatinecapsule ingenomen in gevoede toestand (spreiding 0,5 - 8 uur). De absolute biologische beschikbaarheid van een 100 mg-dosis was 4,69% (90% BI: 3,615 - 6,078) bij gezonde vrijwilligers. Absorptie en biologische beschikbaarheid worden verlaagd door transportereffecten en substantieel first-pass-metabolisme. Dosisproportionaliteit werd aangetoond door toename van de nintedanib-blootstelling (dosisbereik 50 - 450 mg eenmaal daags en 150 - 300 mg tweemaal daags). De plateau fase van de plasmaconcentratie werd uiterlijk bereikt binnen een week na dosering.

Na inname van voedsel nam nintedanib-blootstelling met ongeveer 20% toe in vergelijking met toediening in nuchtere toestand (BI: 95,3 - 152,5%) en absorptie werd vertraagd (mediane t_{max} nuchter: 2,00 uur; in gevoede toestand: 3,98 uur).

Distributie

Nintedanib volgt ten minste een bifasische dispositiekinetiek. Na intraveneuze infusie werd een groot distributievolume (V_{ss} : 1050 l, 45,0% gCV) waargenomen.

De *in-vitro*-eiwitbinding van nintedanib in menselijk plasma was hoog, met een gebonden fractie van 97,8%. Serumalbumine wordt beschouwd als het belangrijkste bindende eiwit. Nintedanib wordt preferentieel in plasma gedistribueerd met een bloed/plasmaverhouding van 0,869.

Biotransformatie

De overheersende metabolische reactie voor nintedanib is hydrolytische splitsing door esterases resulterend in de vrije zuurgroep BIBF 1202. BIBF 1202 wordt vervolgens door UGT-enzymen, namelijk UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 en UGT 1A10, in BIBF 1202-glucuronide geglucuronideerd. Slechts een klein deel van de biotransformatie van nintedanib bestond uit CYP-routes, met CYP3A4 als het belangrijkste betrokken enzym. De belangrijkste CYP-afhankelijke metaboliet kon niet worden gedetecteerd in plasma in de ADME-studie bij de mens. *In vitro* was het CYP-afhankelijke metabolisme goed voor ongeveer 5% in vergelijking met ongeveer 25% estersplitsing.

In preklinische *in-vivo*-experimenten vertoonde BIBF 1202 geen werkzaamheid ondanks zijn activiteit op doelreceptoren van het bestanddeel.

Eliminatie

De totale plasmaklaring na intraveneuze infusie was hoog (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Uitscheiding in de urine van onveranderde werkzame stof binnen 48 uur was ongeveer 0,05% van de dosis (31,5% gCV) na orale toediening en ongeveer 1,4% van de dosis (24,2% gCV) na intraveneuze toediening; de renale klaring was 20 ml/min (32,6% gCV). De belangrijkste route van eliminatie van geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit na orale toediening van [14C]-nintedanib was via fecale/biliaire excretie (93,4% van de dosis, 2,61% gCV).

Het aandeel van renale excretie in de totale klaring was laag (0,649% van de dosis, 26,3% gCV).

De totale terugwinning werd als voltooid beschouwd (boven 90%) binnen 4 dagen na dosering. De terminale halfwaardetijd van nintedanib was tussen 10 en 15 uur (gCV% ongeveer 50%).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van nintedanib kan met betrekking tot de tijd als lineair worden beschouwd (d.w.z. gegevens van enkelvoudige doses kunnen worden geëxtrapoleerd naar gegevens van meervoudige

doses). Accumulatie na meervoudige toedieningen was 1,04-voudig voor C_{max} en 1,38-voudig voor AUC_{τ} . Nintedanib-dalconcentraties bleven stabiel gedurende meer dan een jaar.

Overige informatie over interacties tussen geneesmiddelen

Metabolisme

Geneesmiddelinteracties tussen nintedanib en CYP-substraten, CYP-remmers of CYP-inductoren worden niet verwacht, omdat in preklinische studies nintedanib, BIBF 1202 en BIBF 1202-glucuronide de CYP-enzymen niet remden of induceerden, noch werd nintedanib in een relevante mate door CYP-enzymen gemetaboliseerd.

Transport

Nintedanib is een substraat van P-gp. Voor de mogelijke interactie van nintedanib met deze transporter, zie rubriek 4.5. Van nintedanib werd aangetoond dat het *in vitro* geen substraat of remmer is van OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 of MRP-2. Nintedanib was ook geen substraat van BCRP. Slechts een zwak remmend vermogen op OCT-1, BCRP en P-gp werd *in vitro* waargenomen, wat als lage klinisch relevantie wordt beschouwd. Hetzelfde geldt voor nintedanib dat een substraat van OCT-1 is.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In verkennende farmacokinetische bijwerkingsanalyses lijkt hogere blootstelling aan nintedanib te zijn geassocieerd met verhogingen van leverenzymen, maar niet met gastro-intestinale bijwerkingen. FK-werkzaamheidsanalyses werden niet uitgevoerd voor klinische eindpunten. Logistische regressie onthulde een statistisch significant verband tussen nintedanib-blootstelling en DCE-MRI-respons.

Populatiefarmacokinetische analyse bij speciale patiëntengroepen

De farmacokinetische eigenschappen van nintedanib waren vergelijkbaar bij gezonde vrijwilligers, patiënten met kanker en patiënten van de doelpopulatie. Blootstelling aan nintedanib werd niet beïnvloed door het geslacht (voor lichaamsgewicht gecorrigeerd), lichte en matig ernstige nierinsufficiëntie (geschat aan de hand van creatinineklaring), levermetastasen, ECOG-prestatiescore, alcoholgebruik, en P-gp-genotype.

Populatie-FK-analyses gaven matige effecten aan op blootstelling aan nintedanib afhankelijk van leeftijd, lichaamsgewicht en etniciteit (zie hieronder). Op basis van de hoge interindividuele variabiliteit in de blootstelling waargenomen in de klinische LUME-Lung-1 studie worden deze effecten niet als klinisch relevant beschouwd. Nauwlettend toezicht is echter aanbevolen bij patiënten met een aantal van deze risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Leeftijd

Blootstelling aan nintedanib nam lineair toe met de leeftijd. $AUC_{\tau,ss}$ daalde met 16% voor een 45-jarige patiënt (5^e percentiel) en nam toe met 13% voor een 76-jarige patiënt (95^e percentiel) ten opzichte van een patiënt met de mediane leeftijd van 62 jaar. Het leeftijdsbereik dat door de analyse werd bestreken, was 29 tot 85 jaar; ongeveer 5% van de populatie was ouder dan 75 jaar.

Studies bij pediatrische patiënten zijn niet uitgevoerd.

Lichaamsgewicht

Er werd een omgekeerde correlatie tussen lichaamsgewicht en blootstelling aan nintedanib waargenomen. $AUC_{\tau,ss}$ nam toe met 25% voor een patiënt van 50 kg (5^e percentiel) en daalde met 19% voor een patiënt van 100 kg (95^e percentiel) ten opzichte van een patiënt met het mediane gewicht van 71,5 kg.

Etniciteit

De geometrisch gemiddelde blootstelling aan nintedanib was 33% hoger bij Chinese, Taiwanese en Indiase patiënten, terwijl deze 22% lager was bij Koreanen in vergelijking met blanke mensen (voor lichaamsgewicht gecorrigeerd). Op basis van de hoge interindividuele variabiliteit van blootstelling worden deze effecten niet als klinisch relevant beschouwd. Gegevens voor zwarte personen waren zeer beperkt, maar vielen in hetzelfde bereik als voor blanken.

Leverinsufficiëntie

In een gerichte fase I-studie met een enkelvoudige dosis was bij vrijwilligers met lichte leverinsufficiëntie de blootstelling aan nintedanib op basis van de C_{\max} en AUC 2,2 keer hoger (respectievelijk Child-Pugh A; 90%-BI 1,3 – 3,7 voor de C_{\max} en 1,2 – 3,8 voor de AUC) dan bij gezonde proefpersonen. Bij vrijwilligers met matig-ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) was de blootstelling op basis van de C_{\max} 7,6-maal hoger (90%-BI 4,4 – 13,2) en op basis van AUC 8,7-maal hoger (90%-BI 5,7 – 13,1) dan bij gezonde vrijwilligers. Er zijn geen personen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxicologie

Toxiciteitsstudies bij enkelvoudige dosering bij ratten en muizen lieten een laag acuut toxisch potentieel van nintedanib zien. In toxicologische studies bij herhaalde dosering bij ratten hielden bijwerkingen (bijv. verdikking van epifysairschijven, laesies van de snijtanden) vooral verband met het werkingsmechanisme (d.w.z. VEGFR-2-remming) van nintedanib. Deze wijzigingen zijn bekend van andere VEGFR-2-remmers en kunnen worden beschouwd als klasse-effecten.

Diarree en braken gepaard gaande met een verminderde voedselconsumptie en verlies van lichaamsgewicht werden waargenomen in toxiciteitsstudies bij niet-knaagdieren.

Er was geen bewijs van leverenzymverhogingen bij ratten, honden en cynomolgusapen. Lichte leverenzymverhogingen, die niet het gevolg waren van ernstige bijwerkingen zoals diarree, werden alleen waargenomen bij resusapen.

Reproductietoxiciteit

Een studie van mannelijke vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling tot innesteling bij ratten liet geen effect op het mannelijke voortplantingsstelsel en de mannelijke vruchtbaarheid zien.

Bij ratten werden bij blootstellingsniveaus onder humane blootstelling, bij de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD) van 200 mg b.i.d. embryofoetale letaliteit en teratogene effecten waargenomen. Bij subtherapeutische blootstellingsniveaus werden eveneens effecten op de ontwikkeling van het axiale skelet en op de ontwikkeling van de grote slagaderen waargenomen.

Bij konijnen werd bij een blootstelling ongeveer 8 maal hoger dan bij de MRHD embryofoetale letaliteit waargenomen. Teratogene effecten op de aortabogen in combinatie met het hart en het urogenitale stelsel werden opgemerkt bij een blootstelling van 4 maal hoger dan de MRHD en op de embryo-foetale ontwikkeling van het axiale skelet bij een blootstelling 3 maal hoger dan de MRHD.

Bij ratten werden kleine hoeveelheden radiogelabeld nintedanib en/of zijn metabolieten uitgescheiden in de melk ($\leq 0,5\%$ van de toegediende dosis).

Genotoxiciteitsonderzoek duidde niet op een mutageen potentieel van nintedanib.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

middellange-keten triglyceriden
hard vet
lecithine (soja) (E322)

Capsuleomhulsel

gelatine
glycerol (85%)

titaandioxide (E171)
ijzeroxide rood (E172)
ijzeroxide geel (E172)

Drukinkt

schellak
ijzeroxide zwart (E172)
propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen elk bevattende 10 capsules.

Verpakkingsgrootten: 60 of 120 capsules, of multiverpakking van 120 (2 x 60) capsules (2 doosjes van 60 capsules elk, ingepakt in plasticfolie).

Verpakkingsgrootte: 60 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 februari 2017

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.