

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vargatef 100 mg capsule molli
Vargatef 150 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vargatef 100 mg capsule molli

Ogni capsula molle contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula contiene 1,2 mg di lecitina di soia.

Vargatef 150 mg capsule molli

Ogni capsula molle contiene 150 mg di nintedanib (come esilato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula contiene 1,8 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli (capsule).

Vargatef 100 mg capsule molli

Capsule di gelatina molle color pesca, opache, oblunghe; su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "100".

Vargatef 150 mg capsule molli

Capsule di gelatina molle color marrone, opache, oblunghe; su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "150".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vargatef è indicato in associazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Vargatef deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di terapie antineoplastiche.

Posologia

La dose raccomandata di nintedanib è 200 mg due volte al giorno somministrata a circa 12 ore di distanza, dal giorno 2 al giorno 21 di un ciclo standard di trattamento con docetaxel di 21 giorni.

Vargatef non deve essere preso lo stesso giorno della somministrazione di chemioterapia con docetaxel (= giorno 1).

Se viene dimenticata una dose di nintedanib, la somministrazione successiva deve essere ripresa all'orario previsto della dose raccomandata. Le dosi giornaliere individuali di nintedanib non devono superare la dose raccomandata per compensare eventuali dosi dimenticate. La dose massima giornaliera raccomandata di 400 mg non deve essere superata.

I pazienti possono continuare la terapia con nintedanib dopo l'interruzione di docetaxel finché permane un beneficio clinico o finché non si verifica tossicità inaccettabile.

Per la posologia, i modi di somministrazione e le modifiche alle dosi di docetaxel, fare riferimento alle informazioni sul prodotto relative a docetaxel.

Aggiustamenti della dose

Come misura iniziale per la gestione delle reazioni avverse (vedere Tabelle 1 e 2), il trattamento con nintedanib deve essere temporaneamente sospeso finché la specifica reazione avversa non ritorna a livelli che consentono il proseguimento della terapia (grado 1 o basale).

Il trattamento con nintedanib può essere ripreso ad una dose ridotta. Gli aggiustamenti della dose, pari a 100 mg al giorno (cioè una riduzione di 50 mg per dose) in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali, sono raccomandati secondo quanto descritto nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

In caso di ulteriore persistenza delle reazioni avverse, cioè se il paziente non tollera 100 mg due volte al giorno, il trattamento con Vargatef deve essere interrotto in modo permanente. In caso di specifici aumenti nei valori di aspartato aminotransferasi (AST)/ alanina aminotransferasi (ALT) superiori di 3 volte il limite superiore della norma (ULN) insieme ad aumento della bilirubina totale superiore o uguale a 2 volte ULN e della fosfatasi alcalina (ALP) inferiore di 2 volte ULN (vedere Tabella 2), il trattamento con Vargatef deve essere sospeso. A meno che non siano stabilite cause alternative, Vargatef deve essere interrotto in modo permanente (vedere anche paragrafo 4.4).

Tabella 1: Aggiustamenti della dose raccomandati per Vargatef (nintedanib) in caso di diarrea, vomito e altre reazioni avverse non ematologiche o ematologiche.

Reazione avversa CTCAE*	Aggiustamento della dose
Diarrea di grado ≥ 2 per oltre 7 giorni consecutivi nonostante il trattamento antidiarroico O Diarrea di grado ≥ 3 nonostante il trattamento antidiarroico	Dopo l'interruzione del trattamento e dopo il ripristino al grado 1 o basale, effettuare una riduzione della dose da 200 mg due volte al giorno a 150 mg due volte al giorno; se necessario, effettuare una seconda riduzione della dose da 150 mg due volte al giorno a 100 mg due volte al giorno.
Vomito di grado ≥ 2 E/O Nausea di grado ≥ 3 Nonostante il trattamento antiemetico	
Altre reazioni avverse non ematologiche o ematologiche di grado ≥ 3	

* CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi)

Tabella 2: Aggiustamenti della dose raccomandati per Vargatef (nintedanib) in caso di aumento dei valori di AST e/o ALT e bilirubina

Aumento di AST/ALT e bilirubina	Aggiustamento della dose
Aumento dei valori di AST e/o ALT a $> 2,5 \times \text{ULN}$ insieme ad aumento della bilirubina totale a $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ 0 Aumento dei valori di AST e/o ALT di $> 5 \times \text{ULN}$	Dopo l'interruzione del trattamento e dopo il ripristino sia dei valori delle transaminasi a $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ sia della bilirubina a livelli normali, effettuare una riduzione della dose da 200 mg due volte al giorno a 150 mg due volte al giorno; se necessario, effettuare una seconda riduzione della dose da 150 mg due volte al giorno a 100 mg due volte al giorno.
Aumento dei valori di AST e/o ALT a $> 3 \times \text{ULN}$ insieme ad aumento della bilirubina totale a $\geq 2 \times \text{ULN}$ e ad ALP $< 2 \times \text{ULN}$	A meno che non siano stabilite cause alternative, Vargatef deve essere interrotto in modo permanente

AST: Aspartato aminotransferasi; ALT: Alanina aminotransferasi
 ALP: Fosfatasi alcalina; ULN: Limite superiore della norma

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vargatef nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Globalmente nei pazienti anziani non sono state osservate differenze nella sicurezza e nell'efficacia. Nello studio registrativo 1199.13, 85 pazienti (12,9% dei pazienti con istologia adenocarcinoma) erano di età ≥ 70 anni (età mediana: 72 anni, intervallo: 70-80 anni) (vedere paragrafo 5.1). Non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Razza e peso corporeo

In base alle analisi di farmacocinetica (PK) sulla popolazione, non sono necessari aggiustamenti *a priori* della dose di Vargatef (vedere paragrafo 5.2). I dati di sicurezza disponibili per i pazienti di etnia africana ed afroamericana sono limitati.

Compromissione renale

Meno dell'1% di una dose singola di nintedanib è escreto attraverso i reni (vedere paragrafo 5.2). Non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Compromissione epatica

Nintedanib è eliminato prevalentemente per escrezione biliare/fecale ($> 90\%$). L'esposizione è aumentata nei pazienti con compromissione epatica (Child Pugh A, Child Pugh B; vedere paragrafo 5.2). Sulla base dei dati clinici non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A). I dati limitati sulla sicurezza disponibili da 9 pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) non sono sufficienti per caratterizzare questa popolazione. La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C). Il trattamento con Vargatef dei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) e severa (Child Pugh C) non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Vargatef capsule deve essere preso per via orale, preferibilmente con il cibo; la capsula deve essere deglutita intera con acqua e non deve essere masticata. La capsula non deve essere aperta o frantumata (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a nintedanib, alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Patologie gastrointestinali

La diarrea è stata la reazione avversa gastrointestinale segnalata con maggiore frequenza ed è stata rilevata una stretta connessione temporale con la somministrazione di docetaxel (vedere paragrafo 4.8). Nello studio clinico LUME-Lung 1 (vedere paragrafo 5.1), la maggior parte dei pazienti ha manifestato diarrea da lieve a moderata.

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati con nintedanib gravi casi di diarrea che hanno portato a disidratazione e disturbi elettrolitici. La diarrea deve essere trattata alla comparsa dei primi segni, con un'adeguata idratazione e con la somministrazione di medicinali antidiarroici, ad esempio loperamide, e può richiedere la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef (vedere paragrafo 4.2).

Nausea e vomito, principalmente di severità da lieve a moderata, sono state reazioni avverse gastrointestinali segnalate frequentemente (vedere paragrafo 4.8). La sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef (vedere paragrafo 4.2) possono essere necessarie nonostante le adeguate terapie di supporto. Le terapie di supporto per la nausea e il vomito possono includere medicinali con proprietà antiemetiche, ad esempio glucocorticoidi, antistaminici o antagonisti del recettore 5-HT₃ e un'adeguata idratazione.

In caso di disidratazione è necessario somministrare elettroliti e liquidi. Se si verificano eventi avversi gastrointestinali rilevanti è necessario monitorare i livelli plasmatici degli elettroliti. La sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef possono essere necessarie (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia e sepsi

Nei pazienti trattati con Vargatef in associazione con docetaxel è stata osservata una maggiore frequenza di neutropenia di grado CTCAE ≥ 3 rispetto ai pazienti trattati con docetaxel in monoterapia.

Sono state osservate complicazioni successive come sepsi o neutropenia febbrile (compresi i casi fatali).

Durante la terapia deve essere monitorato l'emocromo, in particolare durante il trattamento in associazione con docetaxel. Per i pazienti che ricevono nintedanib in associazione con docetaxel, devono essere eseguiti frequenti monitoraggi dell'emocromo completo all'inizio di ogni ciclo di trattamento, in prossimità del nadir, e secondo le indicazioni cliniche dopo la somministrazione dell'ultimo ciclo di associazione.

Funzionalità epatica

A causa dell'aumentata esposizione, il rischio di eventi avversi può essere aumentato nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A; vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Dati limitati sulla sicurezza sono disponibili in 9 pazienti con carcinoma epatocellulare e compromissione epatica moderata classificata come Child Pugh B. Sebbene non siano stati segnalati risultati di sicurezza inattesi in questi pazienti, i dati non sono sufficienti per supportare una raccomandazione per il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata. L'efficacia di nintedanib non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B). La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C). Il trattamento con Vargatef non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti trattati con nintedanib sono stati osservati casi di danno epatico indotto da farmaci, incluso danno epatico grave con esito fatale. Nella maggior parte dei casi, gli aumenti degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP, gamma glutamil transferasi (GGT)) e della bilirubina erano reversibili a seguito di riduzione o interruzione della dose.

I livelli di transaminasi, ALP e bilirubina devono essere verificati prima dell'inizio del trattamento di associazione con Vargatef più docetaxel. I valori devono essere monitorati secondo le indicazioni cliniche oppure periodicamente durante il trattamento, cioè nella fase di associazione con docetaxel, all'inizio di ogni ciclo di trattamento e mensilmente qualora Vargatef sia continuato come monoterapia dopo l'interruzione di docetaxel.

Se vengono osservati aumenti rilevanti degli enzimi epatici, può essere necessaria la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef (vedere paragrafo 4.2). Devono essere ricercate cause alternative dell'aumento degli enzimi epatici e, qualora necessario, devono essere intraprese le correzioni adeguate. In caso di cambiamenti specifici nei valori epatici (AST/ALT > 3 x ULN; bilirubina totale \geq 2 x ULN e ALP < 2 x ULN) il trattamento con Vargatef deve essere sospeso. A meno che non siano stabilite cause alternative, Vargatef deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con basso peso corporeo (< 65 kg), asiatici e di sesso femminile hanno un rischio più elevato di aumento degli enzimi epatici. L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età del paziente, ciò può anche causare un maggiore rischio di aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti che presentano questi fattori di rischio.

Funzione renale

Con l'uso di nintedanib sono stati segnalati casi di compromissione/insufficienza renale, a volte con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Durante la terapia con nintedanib i pazienti devono essere monitorati, con particolare attenzione per quei pazienti che presentano fattori di rischio per compromissione/insufficienza renale. In caso di compromissione/insufficienza renale deve essere preso in considerazione l'aggiustamento della terapia (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose).

Emorragia

L'inibizione del VEGFR può essere associata ad aumento del rischio di sanguinamento. Nello studio clinico con Vargatef (LUME-Lung 1; vedere paragrafo 5.1) la frequenza di sanguinamento è risultata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento (vedere paragrafo 4.8). L'evento emorragico più frequente è stato epistassi da lieve a moderata. La maggior parte dei sanguinamenti letali erano associati al tumore. Non sono state osservate differenze tra sanguinamenti respiratori e letali e non sono stati segnalati sanguinamenti intracerebrali.

I pazienti con sanguinamenti polmonari recenti (> 2,5 ml di sangue) e i pazienti con tumori localizzati centralmente con evidenza radiografica di invasione locale di vasi sanguigni maggiori, o con evidenza radiografica di tumori delle cavità o di tumori necrotici, sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto il trattamento di questi pazienti con Vargatef non è raccomandato.

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati eventi di sanguinamento non gravi e gravi, alcuni dei quali sono risultati fatali, sia nei pazienti sottoposti sia nei pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante o trattati con altri medicinali che possono provocare sanguinamento (per i dati degli studi clinici, vedere anche il paragrafo "Terapia anticoagulante" sotto riportato). In caso di sanguinamento, devono essere presi in considerazione l'aggiustamento della dose, la sospensione o l'interruzione della terapia in base al giudizio clinico (vedere paragrafo 4.2). Gli eventi di sanguinamento nel periodo successivo alla commercializzazione riguardano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, gli apparati gastrointestinale e respiratorio e il sistema nervoso centrale; tra questi, il più colpito è l'apparato respiratorio.

Terapia anticoagulante

Non sono disponibili dati da studi clinici su pazienti con predisposizione ereditaria ai sanguinamenti o su pazienti che ricevono un trattamento anticoagulante prima dell'inizio del trattamento con Vargatef (per l'esperienza successiva alla commercializzazione vedere il paragrafo "Emorragia" sopra riportato). Nei pazienti in terapia cronica con una bassa dose di eparine a basso peso molecolare o con acido acetilsalicilico, non è stato osservato un aumento della frequenza dei sanguinamenti. I pazienti che hanno sviluppato eventi tromboembolici durante il trattamento e che hanno necessitato di trattamento anticoagulante hanno potuto continuare l'assunzione di Vargatef e non hanno mostrato alcun aumento della frequenza degli eventi di sanguinamento. I pazienti che assumono terapie anticoagulanti concomitanti, come warfarin o fenprocumone, devono essere regolarmente monitorati per rilevare cambiamenti nel tempo di protrombina, nel rapporto internazionale normalizzato (INR) e negli episodi clinici di sanguinamento.

Metastasi cerebrali

Metastasi cerebrali stabili

Non è stato osservato un aumento della frequenza dei sanguinamenti cerebrali nei pazienti con metastasi cerebrali adeguatamente pretrattate e che erano stabili per ≥ 4 settimane prima dell'inizio del trattamento con Vargatef. Tuttavia, tali pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni e sintomi di sanguinamenti cerebrali.

Metastasi cerebrali attive

I pazienti con metastasi cerebrali attive sono stati esclusi dagli studi clinici e per tali pazienti non è raccomandato il trattamento con Vargatef.

Tromboembolia venosa

I pazienti trattati con Vargatef possono incorrere in un rischio aumentato di tromboembolia venosa, compresa l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventi tromboembolici. Si deve prestare particolare attenzione nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per eventi tromboembolici. Vargatef deve essere interrotto nei pazienti con reazioni tromboemboliche venose potenzialmente letali.

Eventi tromboembolici arteriosi

La frequenza degli eventi tromboembolici arteriosi è risultata paragonabile tra i due bracci di trattamento nello studio di fase III 1199.13 (LUME-Lung 1). I pazienti con storia recente di infarto miocardico o ictus sono stati esclusi da questo studio. Tuttavia, un aumento della frequenza degli eventi tromboembolici arteriosi è stato osservato nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) trattati con nintedanib in monoterapia. È necessario agire con cautela nel trattamento dei pazienti con maggiore rischio cardiovascolare, incluse patologie note a carico delle arterie coronarie. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di ischemia miocardica acuta deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con Vargatef, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

Perforazioni gastrointestinali e colite ischemica

La frequenza delle perforazioni gastrointestinali è risultata paragonabile tra i due bracci di trattamento nello studio clinico. Tuttavia, sulla base del meccanismo di azione i pazienti trattati con Vargatef possono incorrere in un maggiore rischio di perforazioni gastrointestinali. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati segnalati casi di perforazione gastrointestinale e colite ischemica durante il trattamento con nintedanib, alcuni dei quali si sono rivelati fatali. Deve essere prestata particolare attenzione al trattamento di pazienti con pregressi interventi di chirurgia addominale o con storia recente di perforazione di organi cavi. Pertanto Vargatef deve essere iniziato solo a partire da 4 settimane dopo un intervento di chirurgia maggiore. La terapia con Vargatef deve essere interrotta in modo permanente nei pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale. Vargatef deve essere

interrotto nei pazienti che sviluppano colite ischemica. Eccezionalmente, Vargatef può essere reintrodotta dopo la risoluzione completa della colite ischemica e l'attenta valutazione delle condizioni del paziente e di altri fattori di rischio.

Proteinuria in range nefrosico

Nel periodo successivo alla commercializzazione è stato segnalato un numero molto esiguo di casi di proteinuria in range nefrosico. I reperti istologici nei singoli casi erano coerenti con una microangiopatia glomerulare con o senza trombi renali. Un'inversione dei sintomi è stata osservata dopo l'interruzione di Vargatef. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di sindrome nefrosica deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

Complicazione della guarigione delle ferite

Sulla base del suo meccanismo d'azione, nintedanib può compromettere la guarigione delle ferite. Nello studio LUME-Lung 1 non è stato osservato un aumento della frequenza della compromissione della guarigione delle ferite. Non sono stati condotti studi specifici per indagare l'effetto di nintedanib sulla guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Vargatef deve essere iniziato (oppure, in caso di interruzione perioperatoria, ripreso) in base al giudizio clinico riguardo ad un'adeguata guarigione della ferita.

Effetto sull'intervallo QT

Non è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT con nintedanib nel programma di studio clinico (vedere paragrafo 5.1).

Poiché è noto che diversi altri inibitori delle tirosin-chinasi esercitano un effetto sull'intervallo QT, deve essere prestata cautela nella somministrazione di nintedanib nei pazienti che possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc.

Reazioni allergiche

Nei soggetti con allergia alla soia, i prodotti dietetici a base di soia notoriamente causano reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi grave. I pazienti con allergia nota alle proteine delle arachidi hanno un maggiore rischio di manifestare reazioni severe alle preparazioni a base di soia.

Popolazioni speciali

Nello studio 1199.13 (LUME-Lung 1) è stata osservata una maggiore frequenza di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con nintedanib in associazione a docetaxel con un peso corporeo inferiore a 50 kg rispetto ai pazienti con un peso ≥ 50 kg; tuttavia il numero di pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg era ridotto. Pertanto si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti con peso < 50 kg.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Glicoproteina P (P-gp)

Nintedanib è un substrato della P-gp (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante con ketoconazolo, un potente inibitore della P-gp, ha aumentato l'esposizione a nintedanib di 1,61 volte sulla base dell'AUC e di 1,83 volte sulla base della C_{max} in uno studio specifico di interazione farmacologica. In uno studio di interazione farmacologica con rifampicina, un potente induttore della P-gp, l'esposizione a nintedanib risultava diminuita al 50,3% sulla base dell'AUC e al 60,3% sulla base della C_{max} nella cosomministrazione con rifampicina rispetto alla somministrazione del solo nintedanib. Se somministrati in associazione con nintedanib, alcuni potenti inibitori della P-gp (ad esempio ketoconazolo o eritromicina) possono aumentare l'esposizione a nintedanib. In tali casi i pazienti devono essere monitorati attentamente per verificare la tollerabilità di nintedanib. La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef (vedere paragrafo 4.2).

I potenti induttori della P-gp (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni) possono diminuire l'esposizione a nintedanib. La somministrazione in associazione con nintedanib deve essere considerata con attenzione.

Enzimi del citocromo (CYP)

Solo una minima parte della biotrasformazione di nintedanib era a carico del CYP. Nintedanib e i suoi metaboliti, BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero e il suo glucuronide, non inibivano né inducevano gli enzimi CYP negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.2). Si ritiene che la probabilità di interazioni farmacologiche con nintedanib sulla base del metabolismo del CYP sia bassa.

Associazione con altri medicinali

L'associazione di nintedanib con docetaxel (75 mg/m²) non ha alterato in maniera rilevante la farmacocinetica dei due medicinali.

L'associazione di nintedanib con contraccettivi ormonali orali non ha alterato in misura rilevante la farmacocinetica dei contraccettivi ormonali orali (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione

Nintedanib può causare danni fetali nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Si deve consigliare alle donne in età fertile di evitare le gravidanze durante il trattamento con Vargatef e di usare metodi contraccettivi altamente efficaci all'inizio e durante il trattamento, e per almeno 3 mesi dall'ultima dose di Vargatef. Nintedanib non influenza in misura rilevante l'esposizione plasmatica a etinilestradiolo e levonorgestrel (vedere paragrafo 5.2). L'efficacia dei contraccettivi ormonali orali può essere compromessa in caso di vomito e/o diarrea o altre condizioni che possono influire sull'assorbimento. Alle donne che assumono contraccettivi ormonali orali e che presentano tali condizioni deve essere consigliato l'uso di un metodo contraccettivo alternativo altamente efficace.

Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di Vargatef nelle donne in gravidanza, ma gli studi preclinici sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva di questo principio attivo (vedere paragrafo 5.3). Poiché nintedanib può causare danni al feto anche nell'uomo, non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche non richiedano il trattamento. Un test di gravidanza deve essere eseguito almeno prima del trattamento con Vargatef.

Le pazienti devono essere invitate ad informare il medico o il farmacista in caso di gravidanza durante la terapia con Vargatef.

In caso di una gravidanza durante la terapia con Vargatef, la paziente deve essere informata sui potenziali rischi per il feto. Deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Vargatef.

Allattamento

Non esistono informazioni sull'escrezione di nintedanib e dei suoi metaboliti nel latte materno. Gli studi preclinici hanno mostrato che piccole quantità di nintedanib e i relativi metaboliti ($\leq 0,5\%$ della dose somministrata) sono escrete nel latte dei ratti. Il rischio per il bambino allattato con latte materno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Vargatef.

Fertilità

Sulla base degli studi preclinici non esiste evidenza di compromissione della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati nell'uomo o negli animali sui potenziali effetti di nintedanib sulla fertilità femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vargatef altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari durante il trattamento con Vargatef.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza forniti nelle sezioni di seguito sono basati sullo studio registrativo globale di fase III randomizzato, in doppio cieco 1199.13 (LUME-Lung 1), che confrontava il trattamento con nintedanib più docetaxel rispetto al placebo più docetaxel nei pazienti con NSCLC localmente avanzato, metastatico o ricorrente dopo chemioterapia di prima linea e basati sui dati osservati durante il periodo successivo all'immissione in commercio. Le reazioni avverse (ADR) specifiche per nintedanib segnalate con maggiore frequenza erano diarrea, aumento dei valori degli enzimi epatici (ALT e AST) e vomito. La Tabella 3 fornisce un riassunto delle reazioni avverse secondo la Classificazione per Sistemi e Organi (SOC). Per la gestione di alcune reazioni avverse, vedere il paragrafo 4.4. Le informazioni su alcune reazioni avverse osservate nello studio LUME-Lung 1 sono descritte di seguito.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riassume le frequenze delle ADR segnalate nello studio registrativo LUME-Lung 1 per i pazienti con NSCLC ad istologia adenocarcinoma (n = 320) o nel periodo successivo all'immissione in commercio. Sono usati i termini seguenti per classificare le ADR in base alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate per gravità, in ordine decrescente.

Tabella 3: Riassunto delle ADR per categoria di frequenza

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 < 1/100)	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Neutropenia febbrile, Ascessi, Sepsi		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (inclusa neutropenia febbrile)	Trombocitopenia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto, Squilibrio elettrolitico	Disidratazione, Perdita di peso		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica	Cefalea ¹⁾		
Patologie cardiache			Infarto miocardico (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie vascolari	Sanguinamenti ¹⁾ (vedere paragrafo 4.4)	Tromboembolia venosa ³⁾ , Iperensione		Aneurismi e dissezioni arteriose
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Vomito, Nausea, Dolore addominale		Perforazione ¹⁾ Pancreatite ²⁾	Colite
Patologie epatobiliari	Aumento della alanina aminotransferasi (ALT), Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), Aumento della fosfatasi alcalina ematica (ALKP)	Iperbilirubinemia, aumento della gamma glutamil transferasi (GGT)	Danno epatico indotto da farmaci	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Mucosite (inclusa stomatite), Rash, Alopecia ¹⁾	Prurito		
Patologie renali e urinarie		Proteinuria ¹⁾	Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)	

¹⁾ Negli studi clinici la frequenza non è aumentata nei pazienti trattati con nintedanib più docetaxel rispetto ai pazienti trattati con placebo più docetaxel.

²⁾ Eventi di pancreatite sono stati segnalati in pazienti che assumevano nintedanib per il trattamento della IPF e del NSCLC. La maggior parte di questi eventi è stata segnalata nell'indicazione "IPF".

³⁾ Sono stati segnalati casi di embolia polmonare.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Diarrea

La diarrea si è verificata nel 43,4% (grado ≥ 3 : 6,3%) dei pazienti con adenocarcinoma nel braccio con nintedanib. Per la maggior parte delle reazioni avverse è stata rilevata una stretta connessione temporale con la somministrazione di docetaxel. Nella maggior parte dei pazienti la diarrea si è risolta in seguito a interruzione del trattamento, terapia antidiarroica e riduzione della dose di nintedanib.

Per le misure raccomandate e gli aggiustamenti della dose in caso di diarrea, vedere rispettivamente i paragrafi 4.4 e 4.2.

Aumento degli enzimi epatici e iperbilirubinemia

Le reazioni avverse di natura epatica si sono verificate nel 42,8% dei pazienti trattati con nintedanib. Circa un terzo di questi pazienti ha manifestato reazioni avverse di natura epatica di grado ≥ 3 . Nei pazienti con parametri epatici aumentati, l'uso dello schema di riduzione della dose in più fasi si è rivelata la misura adeguata, mentre l'interruzione del trattamento è stata necessaria solo nel 2,2% dei pazienti. Nella maggior parte dei pazienti, l'aumento dei parametri epatici era reversibile.

Per informazioni sulle popolazioni speciali, sulle misure raccomandate e sugli aggiustamenti della dose in caso di aumento degli enzimi epatici e della bilirubina, vedere rispettivamente i paragrafi 4.4 e 4.2.

Neutropenia, neutropenia febbrile e sepsi

Sono state segnalate sepsi e neutropenia febbrile come complicazioni successive alla neutropenia. Le percentuali di sepsi (1,3%) e neutropenia febbrile (7,5%) erano aumentate durante il trattamento con nintedanib rispetto al braccio placebo. Durante la terapia è importante monitorare l'emocromo del paziente, in particolare durante il trattamento in associazione con docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

Sanguinamenti

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati eventi di sanguinamento non gravi e gravi, alcuni dei quali sono risultati fatali, sia nei pazienti sottoposti sia nei pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante o trattati con altri medicinali che possono provocare sanguinamento. Gli eventi di sanguinamento nel periodo successivo alla commercializzazione riguardano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, gli apparati gastrointestinale e respiratorio e il sistema nervoso centrale; tra questi, il più colpito è l'apparato respiratorio (vedere anche paragrafo 4.4).

Perforazione

Può verificarsi perforazione nei pazienti trattati con nintedanib, così come atteso a causa del suo meccanismo d'azione. Tuttavia, la frequenza dei pazienti che hanno riportato perforazione gastrointestinale è risultata bassa.

Neuropatia periferica

È noto che può verificarsi anche neuropatia periferica con il trattamento con docetaxel. La neuropatia periferica è stata segnalata nel 16,5% dei pazienti nel braccio del placebo e nel 19,1% dei pazienti nel braccio di nintedanib.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico né un trattamento per il sovradosaggio da nintedanib. La dose singola massima di nintedanib somministrata negli studi di fase I è stata di 450 mg una volta al giorno. Inoltre, 2 pazienti hanno riportato un sovradosaggio massimo di 600 mg due volte al giorno (b.i.d.) fino a otto giorni. Gli eventi avversi osservati erano coerenti con il profilo di sicurezza noto per nintedanib, cioè aumento degli enzimi epatici e sintomi gastrointestinali. Tali reazioni avverse si sono risolte in entrambi i pazienti. In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere interrotto e devono essere avviate adeguate misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della proteina chinasi, codice ATC: L01EX09.

Meccanismo d'azione

Nintedanib è un triplo inibitore dell'angiocinasasi che blocca l'attività chinasi dei recettori dei fattori di crescita endoteliali vascolari (VEGFR 1-3), dei recettori dei fattori di crescita derivati da piastrine (PDGFR α e β) e dei recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFR 1-3). Nintedanib si lega in modo competitivo al sito di legame per l'adenosina trifosfato (ATP) di questi recettori e blocca la segnalazione intracellulare, cruciale per la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali e perivascolari (periciti e cellule della muscolatura liscia vascolare). Inoltre sono inibite la proteina-tirosin chinasi tipo Fms (Flt)-3, la proteina tirosin-chinasi specifica dei linfociti (Lck) e la proteina tirosin-chinasi proto-oncogene Src (Src).

Effetti farmacodinamici

L'angiogenesi tumorale è una caratteristica essenziale che contribuisce alla crescita del tumore, alla progressione e alla formazione di metastasi ed è attivata principalmente dal rilascio di fattori pro-angiogenici, secreti dalla cellula tumorale (cioè VEGF e bFGF) per attrarre le cellule endoteliali ospiti e le cellule perivascolari, facilitando l'apporto di ossigeno e nutrienti tramite il sistema vascolare ospite. Nei modelli tumorali preclinici, nintedanib, usato come agente singolo, interferiva con efficacia nella formazione e nel mantenimento del sistema vascolare del tumore, comportando l'inibizione della crescita tumorale e la stasi del tumore. In particolare, il trattamento di xenotrapianti tumorali con nintedanib ha portato ad una rapida riduzione della densità dei microvasi tumorali, ad una riduzione della copertura dei vasi da parte dei periciti e ad una riduzione della perfusione del tumore.

Le misure rilevate mediante risonanza magnetica dinamico-perfusionale (DCE-MRI) hanno mostrato un effetto antiangiogenico di nintedanib nell'uomo. L'effetto non era chiaramente dose-dipendente, ma la maggior parte delle risposte è stata osservata a dosi ≥ 200 mg. La regressione logistica ha mostrato un'associazione statisticamente significativa dell'effetto antiangiogenico all'esposizione con nintedanib. Gli effetti visibili alla DCE-MRI sono stati osservati 24-48 ore dopo la prima assunzione del medicinale e sono stati mantenuti o aumentati dopo un trattamento continuativo di diverse settimane. Non sono state rilevate correlazioni fra risposta nella DCE-MRI e la successiva riduzione clinicamente significativa delle dimensioni della lesione bersaglio, ma la risposta nella DCE-MRI è stata associata a stabilizzazione della malattia.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia nello studio registrativo di fase III LUME-Lung 1

L'efficacia e la sicurezza di Vargatef sono state studiate in 1.314 pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato, metastatico o ricorrente dopo una precedente linea di chemioterapia. Per "localmente ricorrente" si è intesa la ricorrenza locale del tumore senza metastasi al momento dell'ingresso nello studio. Lo studio ha incluso 658 pazienti (50,1%) con adenocarcinoma, 555 pazienti (42,2%) con carcinoma a cellule squamose e 101 pazienti (7,7%) con tumori di altre istologie.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) per ricevere nintedanib 200 mg due volte al giorno per via orale in associazione con 75 mg/m² di docetaxel per via endovenosa ogni 21 giorni (n = 655) o placebo due volte al giorno per via orale in associazione con 75 mg/m² di docetaxel ogni 21 giorni (n = 659). La randomizzazione è stata stratificata in base al Performance Status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 rispetto a 1), al trattamento precedente con bevacizumab (si rispetto a no), alle metastasi cerebrali (si rispetto a no) e all'istologia del tumore (squamoso rispetto a non squamoso).

Le caratteristiche dei pazienti erano bilanciate nei bracci di trattamento a livello della popolazione complessiva e dei sottogruppi in base all'istologia. Nella popolazione complessiva, il 72,7% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era di etnia non asiatica (81,6%), l'età mediana era di 60,0 anni, il Performance Status ECOG basale era pari a 0 (28,6%) o 1 (71,3%); un paziente aveva Performance Status ECOG basale pari a 2. Il 5,8% dei pazienti aveva metastasi encefaliche stabili al momento dell'ingresso nello studio, e il 3,8% era stato trattato in precedenza con bevacizumab.

Lo stadio della malattia era determinato al momento della diagnosi con il metodo UICC (Union Internationale Contre le Cancer)/AJCC (American Joint Committee on Cancer) Edizione 6 o Edizione 7. Nella popolazione complessiva, il 16,0% dei pazienti aveva uno stadio della malattia < IIIB/IV, il 22,4% aveva stadio della malattia IIIB e il 61,6% aveva stadio della malattia IV. Il 9,2% dei pazienti è stato ammesso nello studio con malattia di stadio localmente ricorrente secondo la valutazione alla visita basale. Per i pazienti con istologia adenocarcinoma, il 15,8% aveva stadio della malattia < IIIB/IV, il 15,2% aveva stadio della malattia IIIB e il 69,0 % aveva stadio della malattia IV.

Il 5,8% dei pazienti con adenocarcinoma è stato ammesso nello studio con malattia di stadio localmente ricorrente secondo la valutazione alla visita basale.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo la valutazione di un comitato di revisione indipendente (IRC) in base alla popolazione intent-to-treat (ITT) e sulla base dell'istologia. La sopravvivenza complessiva (OS) era l'endpoint secondario principale. Altri outcome di efficacia hanno incluso risposta obiettiva, controllo della malattia, cambiamento della dimensione del tumore e qualità della vita correlata allo stato di salute.

L'aggiunta di nintedanib a docetaxel ha determinato una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione o di morte del 21% per la popolazione complessiva (hazard ratio (HR) 0,79; intervallo di confidenza (IC) 95%: 0,68-0,92; p = 0,0019) come determinato dal comitato di revisione indipendente. Il risultato è stato confermato nell'analisi di follow-up della PFS (HR 0,85; IC 95%: 0,75-0,96; p = 0,0070) che comprendeva tutti gli eventi raccolti al momento dell'analisi finale della OS. L'analisi della sopravvivenza globale nella popolazione complessiva non è risultata statisticamente significativa (HR 0,94; IC 95%: 0,83-1,05).

Va notato che le analisi predefinite in base all'istologia hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nella OS tra i bracci di trattamento solo nella popolazione con adenocarcinoma (Tabella 4).

Come mostrato nella Tabella 4, l'aggiunta di nintedanib a docetaxel ha determinato una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione o di morte del 23% per la popolazione con adenocarcinoma (HR 0,77; IC 95%: 0,62-0,96). In linea con queste osservazioni, gli altri endpoint dello studio quali il controllo della malattia e il cambiamento delle dimensioni del tumore hanno mostrato miglioramenti significativi.

Tabella 4: Risultati di efficacia per lo studio LUME-Lung 1 per i pazienti con istologia adenocarcinoma

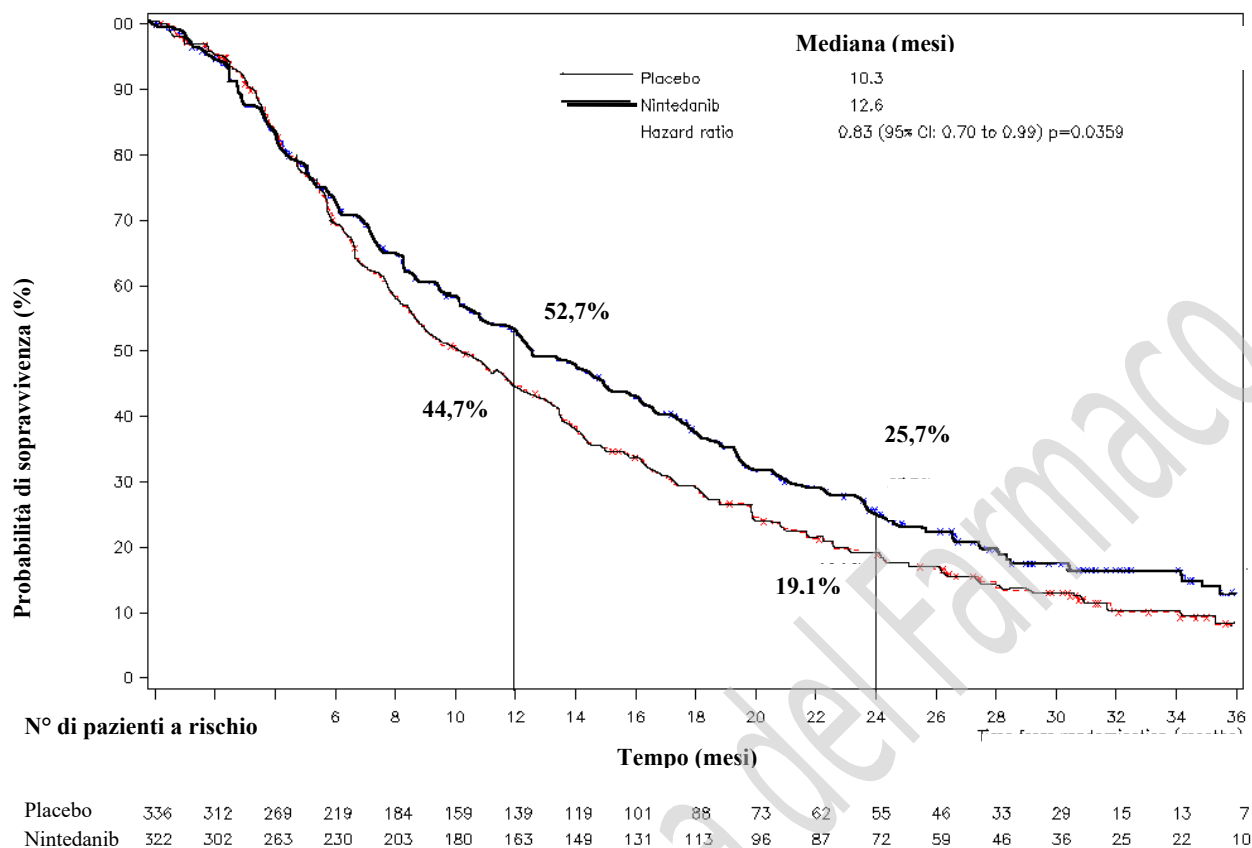
	Vargatef + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)* - analisi primaria		
Pazienti, n	277	285
Numero di decessi o di progressioni, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
PFS mediana [mesi]	4.0	2.8
HR (IC 95%)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valore p del Log-Rank Test stratificato**	0,0193	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)*** - analisi di follow-up		
Pazienti, n	322	336
Numero di decessi o di progressioni, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
PFS mediana [mesi]	4.2	2.8
HR (95% CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Valore p del Log-Rank Test stratificato**	0,0485	
Controllo della malattia [%]	60,2	44,0
Odds ratio (IC 95%) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
valore p ⁺	< 0,0001	
Risposta obiettiva [%]	4,7	3,6
Odds ratio (IC 95%) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
valore p ⁺	0,4770	
Riduzione del tumore [%] ^o	-7,76	-0,97
valore p ^o	0,0002	
Sopravvivenza complessiva (OS)***		
Pazienti, n	322	336
Numero di decessi, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
OS mediana [mesi]	12,6	10,3
HR (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,99)	
Valore p del Log-Rank Test stratificato*	0,0359	

HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza

- * Analisi primaria della PFS eseguita dopo l'osservazione di 713 eventi in base alla valutazione del IRC nella popolazione complessiva ITT (332 eventi nei pazienti con adenocarcinoma).
- ** Stratificato per ECOG PS al basale (0 rispetto a 1), metastasi cerebrali al basale (si rispetto a no) e trattamento precedente con bevacizumab (si rispetto a no).
- *** Analisi della OS e analisi di follow-up della PFS eseguite dopo l'osservazione di 1.121 decessi nella popolazione complessiva ITT (535 eventi nei pazienti con adenocarcinoma).
- + Odds ratio e valore p sono stati ottenuti da un modello di regressione logistica aggiustato in base al performance status ECOG basale (0 rispetto a 1).
- o Percentuale media aggiustata della migliore % di cambiamento rispetto al basale e al valore p generati da un modello ANOVA aggiustando per PS ECOG basale (0 rispetto a 1), metastasi cerebrali al basale (si rispetto a no) e trattamento precedente con bevacizumab (si rispetto a no).

Un miglioramento statisticamente significativo della OS a favore del trattamento con nintedanib più docetaxel è stato dimostrato nei pazienti con adenocarcinoma, con una riduzione pari al 17% del rischio di morte (HR 0,83, p = 0,0359) e con un miglioramento della OS mediana pari a 2,3 mesi (10,3 rispetto a 12,6 mesi, Figura 1).

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza complessiva per i pazienti con istologia adenocarcinoma per gruppo di trattamento nello studio LUME-Lung 1



È stata eseguita un'analisi pre-specificata nella popolazione di pazienti con adenocarcinoma che sono stati ammessi allo studio con una prognosi di trattamento particolarmente sfavorevole; nello specifico, quei pazienti in progressione di malattia durante o poco dopo la terapia di prima linea precedente l'ingresso nello studio. Tale popolazione comprendeva i pazienti con adenocarcinoma identificati al basale come pazienti che entravano nello studio ed erano in progressione da meno di 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea. Il trattamento di questi pazienti con nintedanib in associazione con docetaxel ha ridotto il rischio di morte del 25%, rispetto al placebo più docetaxel (HR 0,75; IC 95%: 0,60-0,92; p = 0,0073). La OS mediana era prolungata di 3 mesi (nintedanib: 10,9 mesi; placebo: 7,9 mesi). In un'analisi post-hoc su pazienti con adenocarcinoma che entravano nello studio ed erano in progressione di malattia da un tempo superiore o uguale a 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea, la differenza non è risultata statisticamente significativa (HR per OS: 0,89, IC 95% 0,66-1,19).

La proporzione di pazienti con adenocarcinoma allo stadio di malattia inferiore a IIIB/IV alla diagnosi era ridotta e bilanciata fra i bracci di trattamento (placebo: 54 pazienti (16,1%); nintedanib: 50 pazienti (15,5%)). L'HR di questi pazienti per PFS e OS era di 1,24 (IC 95%: 0,68, 2,28) e 1,09 (IC 95%: 0,70, 1,70) rispettivamente. Tuttavia le dimensioni del campione erano ridotte, non vi è stata interazione significativa e l'IC era ampio e includeva l'HR per OS della popolazione complessiva con adenocarcinoma.

Qualità della vita

Il trattamento con nintedanib non ha modificato significativamente il tempo al deterioramento dei sintomi pre-specificati quali tosse, dispnea e dolore, ma ha determinato un deterioramento significativo nella scala dei sintomi della diarrea. Ciononostante, il beneficio complessivo osservato con il trattamento con nintedanib non comprometteva la qualità della vita autovalutata.

Effetto sull'intervallo QT

Le misure degli intervalli QT/QTc sono state registrate ed analizzate da uno studio specifico che ha confrontato nintedanib in monoterapia rispetto a sunitinib in monoterapia in pazienti con carcinoma

delle cellule renali. In questo studio, singole dosi orali di 200 mg di nintedanib e multiple dosi orali di 200 mg di nintedanib somministrate due volte al giorno per 15 giorni non hanno prolungato l'intervallo QTcF. Tuttavia, non è stato condotto alcuno studio completo sull'intervallo QT per nintedanib somministrato in associazione con docetaxel.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vargatef in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nintedanib ha raggiunto le concentrazioni plasmatiche massime circa 2-4 ore dopo la somministrazione per via orale di capsule molli di gelatina in condizioni di stomaco pieno (intervallo 0,5-8 ore). La biodisponibilità assoluta di una dose di 100 mg era pari al 4,69% (IC 90%: 3,615-6,078) nei volontari sani. L'assorbimento e la biodisponibilità sono ridotti dagli effetti del trasportatore e in maniera significativa dal metabolismo di primo passaggio. L'esposizione a nintedanib è aumentata proporzionalmente alla dose nell'intervallo di dosi 50-450 mg una volta al giorno e 150-300 mg due volte al giorno. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario erano raggiunte al massimo entro una settimana di somministrazione.

Dopo l'assunzione di cibo l'esposizione a nintedanib aumentava di circa il 20% rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno (IC: 95,3-152,5%) e l'assorbimento ne risultava rallentato (t_{max} mediano a digiuno: 2,00 ore, a stomaco pieno: 3,98 h).

In uno studio *in vitro*, la miscelazione di nintedanib capsule con una piccola quantità di purea di mela o budino al cioccolato per un massimo di 15 minuti non ha avuto alcuna influenza sulla qualità farmaceutica. Con un tempo di esposizione più lungo al cibo morbido sono stati osservati rigonfiamento e deformazione delle capsule dovuti all'assorbimento di acqua da parte dell'involucro della capsula in gelatina. Non si prevede quindi che l'assunzione delle capsule con cibi morbidi alteri l'effetto clinico, se avviene immediatamente.

Distribuzione

Nintedanib segue una cinetica di disposizione almeno bifasica. Dopo l'infusione endovenosa è stato osservato un volume elevato di distribuzione (V_{ss} : 1.050 L, 45,0% gCV).

Il legame proteico *in vitro* di nintedanib nel plasma umano era elevato, con una frazione legata pari al 97,8%. L'albumina sierica è considerata la proteina con maggiore capacità di legame. Nintedanib è distribuito principalmente nel plasma, con un rapporto sangue/plasma pari a 0,869.

Biotrasformazione

La reazione metabolica prevalente per nintedanib è la scissione idrolitica tramite le esterasi, che porta alla formazione di BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero. BIBF 1202 viene successivamente glucuronidato dagli enzimi UGT, nello specifico da UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10, a BIBF 1202 glucuronide.

Solo una quantità ridotta della biotrasformazione di nintedanib era a carico del CYP, in cui il principale enzima coinvolto era CYP 3A4. Non è stato possibile rilevare il principale metabolita CYP-dipendente nel plasma nello studio ADME condotto sull'uomo. *In vitro*, il metabolismo CYP-dipendente era responsabile di circa il 5%, rispetto al 25% della scissione degli esteri.

In esperimenti preclinici *in vivo*, BIBF 1202 non ha mostrato efficacia nonostante l'attività svolta verso i recettori bersaglio della sostanza.

Eliminazione

La clearance plasmatica totale dopo l'infusione endovenosa era elevata (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). L'escrezione urinaria del principio attivo non modificato entro 48 h era pari allo 0,05% della dose (31,5% gCV) dopo la somministrazione orale e pari a circa l'1,4% della dose (24,2% gCV) dopo la somministrazione endovenosa; la clearance renale era pari a 20 ml/min (32,6% gCV). La principale via di eliminazione della radioattività correlata al medicinale dopo

somministrazione orale di [14C] nintedanib era l'escrezione per via fecale/biliare (93,4% della dose, 2,61% gCV).

Il contributo all'escrezione renale della clearance totale era basso (0,649% della dose, 26,3% gCV).

Il recupero globale era considerato completo (oltre il 90%) entro i 4 giorni successivi alla somministrazione. L'emivita terminale di nintedanib era tra 10 e 15 ore (gCV pari a circa il 50%).

Linearità/non linearità

La farmacocinetica di nintedanib può essere considerata lineare rispetto al tempo (cioè i dati per la dose singola possono essere estrapolati per ottenere i dati per la dose multipla). L'accumulo con somministrazioni multiple era pari a 1,04 volte per la C_{max} e 1,38 volte per l' AUC_{τ} . Le concentrazioni minime di nintedanib erano stabili per oltre un anno.

Altre informazioni sulle interazioni farmacologiche

Metabolismo

Non si prevedono interazioni farmacologiche tra nintedanib e i substrati, gli inibitori o gli induttori del CYP, poiché nintedanib, BIBF 1202 e BIBF 1202 glucuronide non hanno inibito né indotto gli enzimi del CYP negli studi preclinici, e poiché nintedanib non è metabolizzato dagli enzimi del CYP in quantità rilevanti.

Trasporto

Nintedanib è un substrato della P-gp. Per il potenziale di interazione di nintedanib con questo trasportatore, vedere paragrafo 4.5. Nintedanib non si è dimostrato un substrato né un inibitore di OATP-1B1, OATB-1B3, OATB-2B1, OCT-2 o MRP-2 *in vitro*. Nintedanib non si è dimostrato un substrato di BCRP. *In vitro* è stato osservato solo un debole potenziale inibitorio per OCT-1, BCRP e P-gp, ritenuto di rilevanza clinica ridotta. La stessa caratteristica è stata osservata per nintedanib come substrato di OCT-1.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Nelle analisi esplorative di farmacocinetica per gli eventi avversi, una maggiore esposizione a nintedanib era tendenzialmente associata ad aumenti degli enzimi epatici, ma non ad eventi avversi gastrointestinali.

Le analisi di PK per l'efficacia non sono state eseguite per gli endpoint clinici. La regressione logistica ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra l'esposizione a nintedanib e la risposta nella DCE-MRI.

Analisi farmacocinetica di popolazione nelle popolazioni speciali

Le proprietà farmacocinetiche di nintedanib erano simili nei volontari sani, nei pazienti oncologici e nei pazienti della popolazione target. L'esposizione a nintedanib non era influenzata dal sesso (corretto in base al peso corporeo), dalla compromissione renale lieve e moderata (stimata in base alla clearance della creatinina), dalle metastasi epatiche, dal punteggio del performance status ECOG, dal consumo di alcolici e dal genotipo P-gp.

Le analisi di farmacocinetica di popolazione hanno indicato effetti moderati sull'esposizione a nintedanib in base all'età, al peso corporeo e alla razza (vedere di seguito). In base all'elevata variabilità interindividuale osservata nell'esposizione durante lo studio clinico LUME-Lung 1, questi effetti non sono considerati clinicamente rilevanti. Tuttavia si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti che presentano numerosi fattori di rischio fra questi (vedere paragrafo 4.4).

Età

L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età. L' $AUC_{\tau,ss}$ era diminuita del 16% per un paziente di 45 anni (5° percentile) ed era aumentata del 13% per un paziente di 76 anni (95° percentile) rispetto ad un paziente con età pari alla mediana di 62 anni. L'intervallo di età coperto dall'analisi era dai 29 agli 85 anni; circa il 5% della popolazione aveva più di 75 anni.

Peso corporeo

È stata osservata una correlazione inversa fra peso corporeo ed esposizione a nintedanib. L'AUC_{τ,ss} era aumentata del 25% per un paziente di 50 kg (5° percentile) ed era diminuita del 19% per un paziente di 100 kg (95° percentile) rispetto ad un paziente con peso pari alla mediana di 71,5 kg.

Razza

L'esposizione media della popolazione a nintedanib era maggiore del 33-50% nei pazienti cinesi, taiwanesi e indiani e maggiore del 16% nei pazienti giapponesi, mentre era inferiore del 16-22% nei pazienti coreani rispetto ai pazienti caucasici (dati corretti in base al peso corporeo). In base all'elevata variabilità interindividuale nell'esposizione, questi effetti non sono considerati clinicamente rilevanti. I dati disponibili sui soggetti di etnia africana erano molto limitati, ma rientravano nello stesso range dei dati disponibili per i soggetti caucasici.

Compromissione epatica

In uno specifico studio clinico di fase I su dose singola confrontato con soggetti sani, l'esposizione a nintedanib in base alla C_{max} e all'AUC era di 2,2 volte maggiore nei volontari con compromissione epatica lieve (Child Pugh A, 90% IC 1,3-3,7 per C_{max} e 1,2-3,8 per AUC rispettivamente). Nei volontari con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) l'esposizione era rispettivamente di 7,6 volte maggiore in base alla C_{max} (90% IC 4,4-13,2) e di 8,7 volte maggiore (90% IC 5,7-13,1) in base all'AUC, rispetto ai volontari sani. I soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) non sono stati studiati.

Trattamento in concomitanza con contraccettivi ormonali orali

In uno studio farmacocinetico dedicato, pazienti di sesso femminile con SSc-ILD hanno ricevuto una dose singola di un'associazione di 30 µg di etinilestradiolo e 150 µg di levonorgestrel prima e dopo la somministrazione due volte al giorno di 150 mg di nintedanib per almeno 10 giorni. Percentuali geometriche medie ponderate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano rispettivamente del 117% (108% - 127%; C_{max}) e del 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) per etinilestradiolo e del 101% (90% - 113%; C_{max}) e del 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) per levonorgestrel (n=15), indicando che la co-somministrazione di nintedanib non ha effetti rilevanti sull'esposizione plasmatica a etinilestradiolo e levonorgestrel.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia generale

Gli studi di tossicità a dose singola nel ratto e nel topo hanno indicato un basso potenziale di tossicità acuta per nintedanib. Negli studi di tossicità a dose ripetuta nel ratto, gli effetti avversi (ad esempio ispessimento delle placche epifisarie, lesioni a carico degli incisivi) erano correlati principalmente al meccanismo d'azione di nintedanib (cioè inibizione del VEGFR-2). Queste modifiche sono note per altri inibitori del VEGFR-2 e possono essere considerate effetti di classe.

In studi di tossicità condotti su animali non roditori sono stati osservati diarrea e vomito, accompagnati da riduzione del consumo di cibo e da perdita di peso corporeo.

Non vi era evidenza di aumenti degli enzimi epatici nel ratto, nel cane e nelle scimmie Cynomolgus. Lievi aumenti degli enzimi epatici, non dovuti ad effetti avversi gravi come la diarrea, sono stati osservati solo nelle scimmie Rhesus.

Tossicità riproduttiva

Uno studio sulla fertilità maschile e sulle fasi iniziali dello sviluppo embrionale fino all'impianto, condotto sui ratti, non ha rivelato effetti sull'apparato riproduttivo maschile e sulla fertilità maschile.

Nel ratto, la mortalità embrio-fetale e gli effetti teratogeni sono stati osservati a livelli di esposizione inferiori all'esposizione umana, alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 200 mg b.i.d. Gli effetti sullo sviluppo dello scheletro assiale e sullo sviluppo delle grandi arterie sono stati notati anche a livelli di esposizione subterapeutici.

Nel coniglio, la mortalità embrio-fetale è stata osservata ad un'esposizione di circa 8 volte superiore rispetto alla MRHD. Gli effetti teratogeni sugli archi aortici in associazione con gli effetti sul cuore e sul sistema urogenitale sono stati notati ad un'esposizione di circa 4 volte superiore rispetto alla MRHD e sullo sviluppo embrio-fetale dello scheletro assiale ad un'esposizione di 3 volte superiore rispetto alla MRHD.

Nel ratto, piccole quantità di nintedanib radiomarcato e/o dei suoi metaboliti sono escrete nel latte ($\leq 0,5\%$ della dose somministrata).

Gli studi di genotossicità non hanno indicato potenziale mutageno per nintedanib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Trigliceridi saturi, a catena media
Gliceridi semisintetici solidi
Lecitina di soia (E322)

Capsula

Gelatina
Glicerolo (85%)
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro

Gomma lacca
Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio contenenti 10 capsule ciascuno.

Vargatef 100 mg capsule molli

Confezioni: 60 o 120 capsule, oppure confezione multipla da 120 (2 x 60) capsule (2 scatole da 60 capsule ciascuna, avvolte in pellicola di plastica).

Vargatef 150 mg capsule molli

Confezione: 60 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In caso di contatto con il contenuto della capsula, lavare immediatamente le mani con abbondante acqua (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vargatef 100 mg capsule molli

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg capsule molli

EU/1/14/954/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 novembre 2014

Data del rinnovo più recente: 26 agosto 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Parigi
FRANCIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).