1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nintedanib STADA® 100 mg Weichkapseln
Nintedanib STADA® 150 mg Weichkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Nintedanib STADA® 100 mg Weichkapseln
Jede Weichkapsel enthält Nintedanibesilat entsprechend 100 mg Nintedanib.

Nintedanib STADA® 150 mg Weichkapseln
Jede Weichkapsel enthält Nintedanibesilat entsprechend 150 mg Nintedanib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weichkapsel (Kapsel).

Nintedanib STADA® 100 mg Weichkapseln
Pfirsichfarbene, opake, längliche (16 mm lange) Weichkapsel, mit dem Aufdruck von „NT 100" in roter Farbe.

Nintedanib STADA® 150 mg Weichkapseln
Braune, opake, längliche (17 mm lange) Weichkapsel, mit dem Aufdruck von „NT 150" in schwarzer Farbe.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung
Die empfohlene Dosis von Nintedanib beträgt 200 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen wird.
Nintedanib STADA® darf nicht am selben Tag der Anwendung der Chemotherapie mit Docetaxel (= Tag 1) eingenommen werden.
Wenn eine Einnahme von Nintedanib versäumt wird, sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Die einzelnen Tagesdosen von Nintedanib sollten nicht über die empfohlene Dosis hinaus erhöht werden, um die versäumten Dosen auszugleichen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden.

Patienten können die Therapie mit Nintedanib nach Absetzen von Docetaxel fortsetzen, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.
Die Dosierung, Arten der Anwendung und Dosisanpassungen von Docetaxel entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation für Docetaxel.

Dosisanpassungen
Als erste Maßnahme bei Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1 und 2) sollte die Behandlung mit Nintedanib vorübergehend unterbrochen werden, bis die spezifische Nebenwirkung auf ein Niveau zurückgegangen ist, das eine Fortsetzung der Therapie ermöglicht (auf Grad 1 oder das Ausgangsniveau). Die Behandlung mit Nintedanib kann mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Wie in Tabelle 1 und Tabelle 2 beschrieben wird auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosisanpassung in Schritten von 100 mg pro Tag (d.h. eine Reduzierung um 50 mg pro Dosierung) empfohlen.
Bei weiterem Andauern der Nebenwirkung(en), d.h. falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Nintedanib STADA® dauerhaft abgesetzt werden. Im Falle spezifischer Erhöhungen der Werte von Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT) auf >3× oberer Normgrenzwert (ULN, *upper limit of normal*) in Verbindung mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf ≥2× ULN und der alkalischen Phosphatase (AP) <2× ULN (siehe Tabelle 2) sollte die Behandlung mit Nintedanib STADA® unterbrochen werden. Sofern keine andere Ursache ermittelt wird, sollte Nintedanib STADA® dauerhaft abgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen
Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib bei Kindern im Alter von 0 – 18 Jahren ist nicht erwiesen.

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

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

Nierenfunktionsstörung
Weniger als 1% einer Einzeldosis Nintedanib wird über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der

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

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

* CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

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

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

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

Anfangsdosis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (<30 ml/min Kreatinin-Clearance) nicht untersucht.

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

Art der Anwendung
Nintedanib STADA® Kapseln sind oral anzuwenden, vorzugsweise zu einer Mahlzeit; sie müssen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut werden. Die Kapsel darf nicht geöffnet oder zerkleinert werden, um eine unbeabsichtigte Exposition derjenigen zu vermeiden, die die Kapsel handhaben. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich im Falle eines Kontakts mit dem Kapselinhalt sofort die Hände mit reichlich Wasser zu waschen (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Übelkeit und Erbrechen, zumeist von leichtem bis mittlerem Schweregrad, waren häufig berichtete gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Nintedanib STADA® (siehe Abschnitt 4.2) kann trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen erforderlich sein. Unterstützende Therapiemaßnahmen gegen Übelkeit und Erbrechen können Arzneimittel mit anti-emetischen Eigenschaften mit einschließen, wie z.B. Glukokortikoide, Antihistaminika oder 5-HT_3-Rezeptorantagonisten sowie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nach der Markteinführung wurden nicht schwerwiegende und schwerwiegende Blu-

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

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

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

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

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

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

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

Gastrointestinale Perforationen und ischämische Kolitis
Die Häufigkeit einer gastrointestinalen Perforation war in beiden Behandlungsarmen der klinischen Studie vergleichbar. Jedoch können, basierend auf dem Wirkmechanismus, mit Nintedanib behandelte Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen haben. Nach der Markteinführung wurden unter Nintedanib Fälle von gastrointestinalen Perforationen und ischämischer Kolitis gemeldet, von denen einige tödlich verliefen. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen Bauchoperationen oder einer kürzlich eingetretenen Perforation eines Hohlorgans geboten. Mit der Einnahme von Nintedanib STADA® sollte daher frühestens 4 Wochen nach einer großen Operation begonnen werden. Die Therapie mit Nintedanib sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden. Bei Patienten, die eine ischämische Kolitis entwickeln, sollte Nintedanib abgesetzt werden. In Ausnahmefällen kann die Behandlung mit Nintedanib nach vollständigem Abklingen der ischämischen Kolitis und sorgfältiger Beurteilung des Zustands des Patienten und anderer Risikofaktoren wieder aufgenommen werden.

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

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)
Nach der Markteinführung wurden einige Fälle von posteriorem reversiblem Enzephalopathiesyndrom (PRES) gemeldet.

PRES ist eine neurologische Erkrankung (bestätigt mittels Magnetresonanztomographie), bei der Kopfschmerzen, Hypertonie, visuelle Störungen, Krämpfe, Lethargie, Verwirrtheit und andere visuelle sowie neurologische Störungen auftreten können, und die tödlich verlaufen kann. PRES wurde auch unter anderen VEGF-Inhibitoren berichtet.

Bei Verdacht auf ein PRES muss die Behandlung mit Nintedanib abgesetzt werden. Zur Wiederaufnahme der Nintedanib-Therapie bei Patienten, die zuvor ein PRES hatten, liegen keine Daten vor und die Entscheidung darüber obliegt dem behandelnden Arzt.

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

P-Glykoprotein (P-gp)
Nintedanib ist ein P-gp-Substrat (siehe Abschnitt 5.2). Eine gleichzeitige Gabe des starken P-gp-Inhibitors Ketoconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Nintedanib in einer speziellen Arzneimittelwechselwirkungsstudie auf das 1,61-Fache bezogen auf die AUC, und auf das 1,83-Fache bezogen auf C_{max}. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit dem starken P-gp-Induktor Rifampicin sanken die Plasmaspiegel von Nintedanib auf 50,3% bezogen auf die AUC und auf 60,3% bezogen auf C_{max} bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin im Vergleich zur Gabe von Nintedanib allein. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nintedanib können starke P-gp-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol oder Erythromycin) die Plasmaspiegel von Nintedanib erhöhen. In solchen Fällen sollten die Patienten engmaschig auf die Verträglichkeit

von Nintedanib überwacht werden. Bei Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit diesem Arzneimittel erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln
Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib mit Docetaxel (75 mg/m^2) veränderte die Pharmakokinetik der beiden Arzneimittel in keinem relevanten Ausmaß.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Daten zur Sicherheit in den nachfolgenden Abschnitten basieren auf der weltweit durchgeführten, doppelblinden, randomisierten zulassungsrelevanten Phase-3-Studie 1199.13 (LUME-Lung 1), die den Vergleich der Behandlung mit Nintedanib plus Docetaxel gegenüber Placebo plus Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem oder rezidiviertem NSCLC nach Erstlinienchemotherapie untersuchte, sowie auf Daten, die nach Markteinführung berichtet wurden. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), die spezifisch mit Nintedanib auftraten, waren Diarrhoe, erhöhte Leberenzymwerte (ALT und AST) und Erbrechen. Tabelle 3 auf Seite 5 zeigt eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Systemorganklassen. Für die Behandlung ausgewählter Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4. Angaben zu den in der LUME-Lung 1-Studie beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend beschrieben.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Tabelle 3 fasst die Häufigkeiten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusammen, die in der Zulassungsstudie LUME-Lung 1 für Patienten mit NSCLC der Histologie Adenokarzinom (n = 320) oder nach Markteinführung berichtet wurden. Bei den Häufigkeitsangaben zu UAWs werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Zusammenfassung der UAWs nach Häufigkeitskategorie

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Febrile Neutropenie, Abszesse, Sepsis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie)	Thrombozytopenie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitverlust, Elektrolytverschiebung	Dehydratation, Gewichtsabnahme		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie	Kopfschmerzen[1)]		Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
Herzerkrankungen			Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4)	
Gefäßerkrankungen	Blutung[1)] (siehe Abschnitt 4.4)	Venöse Thromboembolie[3)], Hypertonie		Aneurysmen und Arteriendissektionen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz		Perforation[1)], Pankreatitis[2)]	Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht, Anstieg der alkalischen Phosphatase (AP) im Blut	Hyperbilirubinämie, Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht	Arzneimittelbedingte Leberschädigung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Mukositis (einschließlich Stomatitis), Ausschlag, Alopezie[1)]	Pruritus		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie[1)]	Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)	

[1)] In klinischen Studien war die Häufigkeit bei mit Nintedanib plus Docetaxel behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo plus Docetaxel nicht erhöht.

[2)] Bei Patienten, die Nintedanib zur Behandlung von IPF und NSCLC einnahmen, wurde über Fälle von Pankreatitis berichtet. Die Mehrzahl dieser Fälle wurde bei Patienten im Anwendungsgebiet IPF gemeldet.

[3)] Es wurden Fälle von Lungenembolie berichtet.

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Messungen mit dynamischer kontrastmittelbasierter Perfusions-MRT (DCE-MRI) zeigten einen anti-angiogenen Effekt von Nintedanib beim Menschen. Dieser war nicht eindeutig dosisabhängig, aber die meisten

Effekte wurden bei Dosen von ≥ 200 mg beobachtet. Die logistische Regression ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der anti-angiogenen Wirkung und der Nintedanib-Exposition. DCE-MRI-Effekte wurden 24 – 48 Std. nach der ersten Arzneimitteleinnahme beobachtet und blieben nach einer kontinuierlichen Behandlung über mehrere Wochen erhalten oder verstärkten sich sogar. Es wurde keine Korrelation des DCE-MRI-Effektes und einer anschließenden klinisch signifikanten Reduktion der Zielläsionsgröße gefunden, aber ein DCE-MRI-Effekt war mit einer Tumorstabilisierung verbunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit in der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie LUME-Lung 1

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib wurde bei 1.314 erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiviertem NSCLC nach einer vorherigen Chemotherapie untersucht. „Lokal rezidiviert" wurde als ein lokales Wiederauftreten des Tumors ohne Metastasen zu Studienbeginn definiert. Die Studie umfasste 658 Patienten (50,1%) mit Adenokarzinom, 555 Patienten (42,2%) mit Plattenepithelkarzinom und 101 Patienten (7,7%) mit anderen Tumorhistologien.

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

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

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

Die Zugabe von Nintedanib zu Docetaxel führte entsprechend der Ermittlung des unabhängigen Prüfkomitees (*Independent Review Committee*) zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von Progression oder Tod um 21% für die Gesamtpopulation (*Hazard Ratio* (HR) 0,79; 95% Konfidenzintervall (KI): 0,68 – 0,92; p = 0,0019). Dieses Ergebnis wurde in der Follow-Up-PFS-Analyse bestätigt, die alle zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse erfassten Ereignisse berücksichtigte (HR 0,85, 95% KI: 0,75 – 0,96; p = 0,0070). Die Analyse des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation erreichte keine statistische Signifikanz (HR 0,94; 95% KI: 0,83 – 1,05).
Es ist anzumerken, dass präspezifizierte Analysen nach Histologie ausschließlich in der Adenokarzinom-Population einen statistisch signifikanten Unterschied im OS zwischen den Behandlungsarmen zeigten (Tabelle 4).
Wie in Tabelle 4 gezeigt, führte die Zugabe von Nintedanib zu Docetaxel für die Adenokarzinom-Population zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von Progression oder Tod um 23% (HR 0,77; 95% KI: 0,62 – 0,96). In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen zeigten verwandte Studienendpunkte wie Krankheitskontrolle und Änderung der Tumorgröße signifikante Verbesserungen.

Für Adenokarzinom-Patienten wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des OS zugunsten der Behandlung mit Nintedanib plus Docetaxel gezeigt, mit einer Reduktion des Sterberisikos um 17% (HR 0,83; p = 0,0359) und einer medianen Verlängerung des OS um 2,3 Monate (10,3 versus 12,6 Monate, Abbildung 1 auf Seite 7).

Eine präspezifizierte Auswertung wurde in der Population der Adenokarzinom-Patienten durchgeführt, die bei Eintritt in die Studie eine schlechtere Prognose hatten. Dies waren Patienten, bei denen eine Progression während oder kurz nach der Erstlinientherapie vor Studieneintritt eintrat. Diese Population schloss jene Patienten mit Adenokarzinom mit ein, bei denen zur Baseline-Untersuchung eine Progression festgestellt wurde und die innerhalb von weniger als 9 Monaten seit Beginn der Erstlinientherapie in die Studie aufgenommen wurden. Die Behandlung dieser Patienten mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel reduzierte das Sterberisiko um 25% im Vergleich zu Placebo plus Docetaxel (HR 0,75; 95% KI: 0,60 – 0,92; p = 0,0073). Das mediane OS

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

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

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

	Nintedanib + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
Gesamtüberleben (OS)* **		
Patienten, n	322	336
Anzahl der Todesfälle, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medianes OS [Monate]	12,6	10,3
HR (95% KI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert*	0,0359	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

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

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

*** OS-Analyse und Follow-Up-PFS-Analyse durchgeführt nach Beobachtung von 1.121 Todesfällen in der Gesamt-ITT-Population (535 Ereignisse bei Adenokarzinom-Patienten)

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

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

verlängerte sich um 3 Monate (Nintedanib: 10,9 Monate; Placebo: 7,9 Monate). In einer Post-hoc-Analyse bei Adenokarzinom-Patienten mit Progress und Studieneintritt ≥9 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie, erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (HR für OS: 0,89, 95% KI: 0,66 – 1,19).

Der Anteil der Adenokarzinom-Patienten mit Krankheitsstadium <IIIB/IV zum Zeitpunkt der Diagnose war gering und zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (Placebo: 54 Patienten (16,1%); Nintedanib: 50 Patienten, (15,5%)). Die HR für PFS und OS betrug bei diesen Patienten 1,24 (95% KI: 0,68, 2,28) bzw. 1,09 (95% KI: 0,70, 1,70). Die Stichprobengröße war jedoch klein, es gab keine signifikante Interaktion und das KI war breit und schloss die HR für das OS der Gesamt-Adenokarzinom-Population ein.

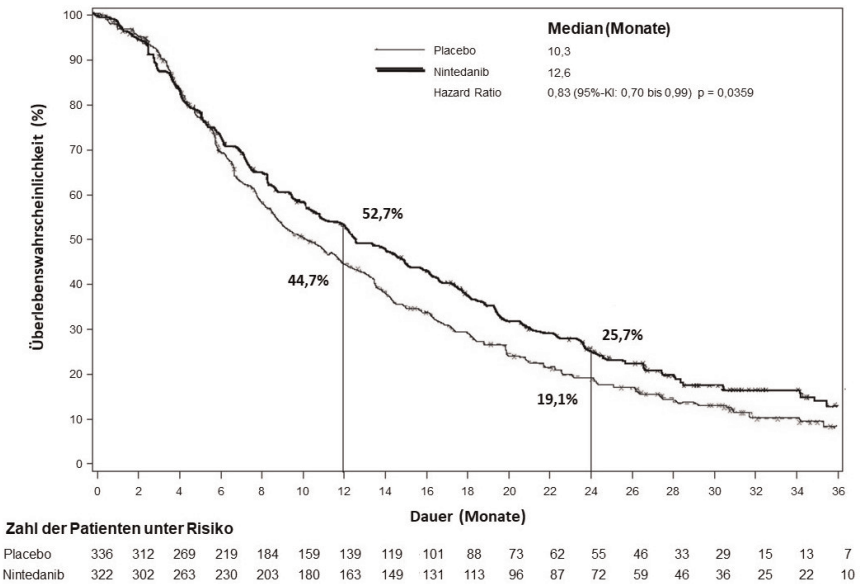
Lebensqualität

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

Auswirkung auf das QT-Intervall

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

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



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Nintedanib enthaltende Referenzarzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Nach Nahrungsaufnahme war die Nintedanib-Exposition im Vergleich zur nüchternen Einnahme um etwa 20% erhöht (KI: 95,3 – 152,5%) und die Resorption war verzögert (mediane t_{max} nüchtern: 2,00 Std.; nicht nüchtern: 3,98 Stunden).

In einer *In-vitro*-Studie hatte das Mischen von Nintedanib Kapseln mit einer kleinen Menge Apfelmus oder Schokoladenpudding für bis zu 15 Minuten keine Auswirkungen auf die pharmazeutische Qualität. Bei längerem Aussetzen gegenüber weicher Nahrung wurde ein Aufquellen und eine Verformung der Kapseln aufgrund von Wasseraufnahme durch die Gelatinekapselhülle beobachtet. Daher ist bei Einnahme der Kapseln mit weicher Nahrung nicht mit einer veränderten klinischen Wirkung zu rechnen, wenn die Einnahme sofort erfolgt.

Verteilung

Nintedanib folgt mindestens einer zweiphasigen Dispositionskinetik. Nach intravenöser Infusion wurde ein hohes Verteilungsvolumen (V_{ss}: 1.050 l, 45,0% gKV) beobachtet.

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

Biotransformation

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

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

Elimination
Die Gesamt-Plasmaclearance nach intravenöser Infusion war hoch (CL: 1.390 ml/min, 28,8% gKV). Die renale Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs innerhalb von 48 Std. betrug etwa 0,05% der Dosis (31,5% gKV) nach oraler Gabe und etwa 1,4% der Dosis (24,2% gKV) nach intravenöser Verabreichung; die renale Clearance betrug 20 ml/min (32,6% gKV). Der Hauptweg der Elimination des radioaktiv markierten Arzneimittels [^{14}C] Nintedanib nach oraler Gabe erfolgte über fäkale/biliäre Ausscheidung (93,4% der Dosis, 2,61% gKV).
Der Beitrag der renalen Ausscheidung zur Gesamt-Clearance war gering (0,649% der Dosis, 26,3% gKV).

Die Gesamtrückgewinnung (Recovery) wurde innerhalb von 4 Tagen nach der Dosierung als abgeschlossen (über 90%) betrachtet. Die terminale Halbwertszeit von Nintedanib betrug zwischen 10 und 15 Std (gKV % ca. 50%).

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

Weitere Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

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

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

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

Alter
Die Nintedanib-Exposition stieg mit dem Alter linear an. Die $AUC_{\tau, ss}$ verringerte sich um 16% bei einem 45 Jahre alten Patienten (5. Perzentil) und stieg um 13% bei einem 76 Jahre alten Patienten (95. Perzentil) relativ zu einem Patienten mit einem mittleren Alter von 62 Jahren. Der durch die Analyse abgedeckte Altersbereich betrug 29 bis 85 Jahre; ca. 5% der Population waren älter als 75 Jahre.

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

Entwicklung der großen Arterien wurden ebenfalls bei subtherapeutischen Expositionen festgestellt.

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

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

Studien zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potenzial für Nintedanib.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mittelkettige Triglyceride
Hartfett
Triglyceroldioleat

Kapselhülle
Gelatine
Glycerol 85%
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)
Gereinigtes Wasser

Drucktinte
Schellack (gebleicht, wachsfrei)
Carmin (E 120) (nur für 100 mg)
Propylenglycol (E 1520)
Simeticon (nur für 100 mg)
Eisen(II,III)-oxid (E 172) (nur für 150 mg)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nintedanib STADA® 100 mg und 150 mg Weichkapseln
Perforierte OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30 × 1 oder 60 × 1 Weichkapseln.

Nintedanib STADA® 100 mg Weichkapseln
Mehrfachpackungen mit 120 (2 Packungen mit 60 × 1) Weichkapseln in perforierten OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen.
Perforierte OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 120 × 1 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Bei Kontakt mit dem Kapselinhalt sollten die Hände unverzüglich mit reichlich Wasser abgewaschen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

Nintedanib STADA® 100 mg Weichkapseln: 7011574.00.00
Nintedanib STADA® 150 mg Weichkapseln: 7011575.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

30. August 2024

10. Stand der Information

Februar 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin