

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie

Każda kapsułka miękka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 1,2 mg lecytyny sojowej.

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie

Każda kapsułka miękka zawiera 150 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 1,8 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka).

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie

Podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brzoskwiowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100”.

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie

Podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brązowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vargatef jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Vargatef powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2. do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem.

Nie wolno podawać produktu Vargatef w dniu podania docetakselu, tzn. w 1. dniu cyklu leczenia. W razie pominięcia dawki nintedanibu należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. Nie należy zwiększać pojedynczej dawki nintedanibu ponad dawkę zalecaną w celu wyrównania pominiętej dawki (dawek). Nie należy stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 400 mg.

Pacjenci mogą kontynuować leczenie nintedanibem po przerwaniu leczenia docetakselem tak długo, jak długo stwierdza się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Informacje na temat dawkowania, sposobów podawania i modyfikacji dawki docetakselu podane są w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego docetaksel.

Dostosowanie dawki

Wstępną metodą postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych (patrz Tabele 1 i 2) jest przerwanie leczenia nintedanibem do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia (do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego).

Leczenie nintedanibem można wznowić w zmniejszonej dawce. Zaleca się dostosowanie dawki o 100 mg na dobę (tzn. zmniejszenie każdej kolejnej dawki o 50 mg) w oparciu o indywidualną ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji zgodnie z opisem w Tabeli 1 i Tabeli 2.

W razie dalszego utrzymywania się danego działania niepożądanego (działań niepożądanych), tzn. jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Vargatef. W razie specyficznego zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) do > 3 x górnej granicy normy (GGN) w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do ≥ 2 x GGN i aktywności fosfatazy zasadowej (ALP) do < 2 x GGN (patrz Tabela 2) leczenie produktem leczniczym Vargatef należy przerwać. Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy trwale zaprzestać leczenia produktem leczniczym Vargatef (patrz także punkt 4.4).

Tabela 1: Zalecane schematy dostosowania dawki produktu leczniczego Vargatef (nintedanib) w razie wystąpienia biegunki, wymiotów i innych niehematologicznych lub hematologicznych działań niepożądanych

Działanie niepożądane wg CTCAE*	Dostosowanie dawki
Biegunka stopnia ≥ 2 . przez ponad 7 kolejnych dni pomimo leczenia przeciwbiegunkowego LUB Biegunka stopnia ≥ 3 . pomimo leczenia przeciwbiegunkowego	Po przerwaniu leczenia i złagodzeniu objawów do stopnia 1. lub stanu wyjściowego, zmniejszenie dawki z 200 mg dwa razy na dobę do 150 mg dwa razy na dobę oraz - w razie konieczności kolejnego zmniejszenia dawki - ze 150 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę.
Wymioty stopnia ≥ 2 . I (LUB) Nudności stopnia ≥ 3 . pomimo leczenia przeciwwymiotnego	
Inne niehematologiczne lub hematologiczne działania niepożądane stopnia ≥ 3 .	

* CTCAE: Wspólne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych

Tabela 2: Zalecane schematy dostosowania dawki produktu leczniczego Vargatef (nintedanib) w razie zwiększenia aktywności AspAT i (lub) AlAT oraz stężenia bilirubiny

Zwiększenie aktywności AspAT/ AlAT i podwyższenie stężenia bilirubiny	Dostosowanie dawki
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT do $> 2,5 \times$ GGN w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 1,5 \times$ GGN LUB Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT do $> 5 \times$ GGN	Po przerwaniu leczenia i powrocie aktywności aminotransferaz do poziomu $\leq 2,5 \times$ GGN w połączeniu z powrotem stężenia bilirubiny do normy zmniejszenie dawki z 200 mg dwa razy na dobę do 150 mg dwa razy na dobę - w razie konieczności kolejnego zmniejszenia dawki - ze 150 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę.
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT do $> 3 \times$ GGN w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 2 \times$ GGN i ALP do $< 2 \times$ GGN	Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Vargatef.

AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; AlAT: aminotransferaza alaninowa;
ALP: fosfataza alkaliczna; GGN: górna granica normy.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vargatef u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

W głównym badaniu 1199.13, 85 pacjentów (12,9% pacjentów z guzem z utkaniem gruczolakoraka) było w wieku ≥ 70 lat (mediana wieku: 72 lata; zakres: 70-80 lat) (patrz punkt 5.1).

Nie ma konieczności dostosowania początkowego schematu dawkowania w zależności od wieku pacjentów (patrz punkt 5.2).

Rasa i masa ciała

Wyniki analiz farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują, że nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki produktu leczniczego Vargatef (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów rasy czarnej i pochodzenia afrykańskiego są ograniczone.

Zaburzenie czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki nintedanibu mniej niż 1% wydalane jest przez nerki (patrz punkt 5.2).

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 /min).

Zaburzenie czynności wątroby

Nintedanib jest wydalany głównie z żółcią/z kałem ($> 90\%$). Ekspozycja zwiększyła się u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (A w skali Child-Pugh, B w skali Child-Pugh; patrz punkt 5.2). Dane kliniczne wskazują, że nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh). Dostępne ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące od 9 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) są niewystarczające do scharakteryzowania tej populacji. Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Vargatef pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Vargatef w kapsułkach musi być przyjmowany doustnie, najlepiej podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich ssać, żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia żołądka i jelit

Biegunka była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym przewodu pokarmowego i występowała w bliskim związku czasowym z podawaniem docetakselu (patrz punkt 4.8). W badaniu klinicznym LUME-Lung 1 (patrz punkt 5.1) większość pacjentów miała łagodną lub umiarkowaną biegunkę. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dla nintedanibu zgłaszano poważne przypadki biegunki prowadzące do odwodnienia i zaburzeń gospodarki elektrolitowej. Biegunkę należy leczyć bezpośrednio po wystąpieniu pierwszych objawów, stosując odpowiednie nawodnienie i leki przeciwbiegunkowe, na przykład loperamid; biegunka może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym Vargatef (patrz punkt 4.2).

Często zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego obejmowały nudności i wymioty, w większości o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (patrz punkt 4.8). Konieczne może być przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Vargatef (patrz punkt 4.2) pomimo stosowania odpowiedniego leczenia wspomagającego. Leczenie wspomagające przeciw nudnościom i wymiotom może obejmować podawanie leków o działaniu przeciwwymiotnym, np. glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora 5-HT₃ oraz odpowiedniego nawodnienia.

W razie wystąpienia odwodnienia konieczne jest podawanie elektrolitów i płynów. W razie wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy monitorować stężenia elektrolitów w osoczu. Może być konieczne przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Vargatef (patrz punkt 4.2).

Neutropenia i posocznica

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vargatef w skojarzeniu z docetakselem częściej obserwowano występowanie neutropenii stopnia ≥ 3 wg CTCAE, niż u pacjentów otrzymujących sam docetaksel.

Dochodziło też do takich powikłań, jak posocznica lub gorączka neutropeniczna (w tym przypadki zakończone zgonem).

Podczas leczenia należy monitorować morfologię krwi, zwłaszcza podczas leczenia w skojarzeniu z docetakselem. U pacjentów otrzymujących leczenie nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem należy często oznaczać pełną morfologię krwi, szczególnie na początku każdego cyklu leczenia i w czasie stwierdzania najniższych wartości krwinek białych oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach po podaniu ostatniego cyklu leczenia skojarzonego.

Czynność wątroby

Z powodu zwiększonej ekspozycji ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych może być większe u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A w skali Child-Pugh; patrz punkty 4.2 i 5.2). Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące od 9 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B w skali Child-Pugh). Nie zgłoszono żadnych nieoczekiwanych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów, jednakże dane te nie są wystarczające do uzasadnienia zalecenia leczenia

pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano skuteczności nintedanibu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B w skali Child-Pugh). Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Vargatef pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia nintedanibem obserwowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby, w tym ciężkie uszkodzenia wątroby zakończone zgonem. W większości przypadków zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [AlAT, AspAT, ALP, gamma-glutamylotransferaza (GGT)] i podwyższenie stężenia bilirubiny było odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania produktu leczniczego.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vargatef w skojarzeniu z docetakselem należy oznaczyć aktywność aminotransferaz i ALP oraz stężenie bilirubiny. Parametry te należy monitorować, gdy jest to wskazane klinicznie lub regularnie podczas leczenia, tzn. na początku każdego cyklu leczenia skojarzonego z docetakselem i co miesiąc w razie kontynuacji monoterapii produktem leczniczym Vargatef po odstawieniu docetakselu.

W razie stwierdzenia istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, konieczne może być przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Vargatef (patrz punkt 4.2). Należy ocenić inne przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie działania. Leczenie produktem leczniczym Vargatef należy przerwać w razie wystąpienia określonych zmian parametrów czynności wątroby (AspAT/AlAT > 3 x GGN; bilirubina całkowita \geq 2 x GGN i ALP < 2 x GGN). Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Vargatef (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z małą masą ciała (< 65 kg), u pacjentów rasy żółtej i u kobiet występuje wyższe ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Ekspozycja na nintedanib zwiększa się liniowo z wiekiem pacjentów, który również stanowi czynnik ryzyka zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 5.2). Zaleca się staranną obserwację pacjentów, u których występują te czynniki ryzyka.

Czynność nerek

U pacjentów stosujących nintedanib zgłaszano przypadki zaburzenia czynności/niewydolności nerek, w niektórych przypadkach zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia nintedanibem pacjentów należy monitorować, zwracając szczególną uwagę na pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zaburzeń czynności/niewydolności nerek.

W przypadku wystąpienia zaburzenia czynności/niewydolności nerek należy rozważyć modyfikację leczenia (patrz punkt 4.2 Dostosowanie dawki).

Krwawienia

Zahamowanie VEGFR może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. W badaniu klinicznym (LUME-Lung 1; patrz punkt 5.1) z produktem leczniczym Vargatef, częstość krwawień w obu grupach leczenia była porównywalna (patrz punkt 4.8). Najczęściej stwierdzano łagodne lub umiarkowane krwawienia z nosa. Większość przypadków krwawienia prowadzącego do zgonu związana była z chorobą nowotworową. Nie było różnic w zakresie przypadków krwawienia z układu oddechowego ani krwawienia prowadzącego do zgonu ani nie odnotowano przypadków krwawienia śródmózgowego.

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno krwawieniem z płuc ($>$ 2,5 świeżej krwi), jak również pacjentów z centralnie położonymi guzami i radiologicznym potwierdzeniem lokalnego naciekania dużych naczyń krwionośnych lub z radiologicznie stwierdzoną obecnością guzów zawierających jamiste przestrzenie lub guzów martwiczych. W związku z tym nie zaleca się leczenia takich pacjentów produktem leczniczym Vargatef.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki krwawień innych niż poważne oraz poważnych krwawień, z których niektóre zakończyły się zgonem. Dotyczyły one zarówno pacjentów stosujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze lub inne produkty lecznicze

mogące powodować krwawienie, jak i niestosujących takich leków (dane dotyczące badań klinicznych, patrz również „Leczenie przeciwzakrzepowe” poniżej). W przypadku wystąpienia krwawienia należy rozważyć dostosowanie dawki, przerwanie lub zaprzestanie leczenia w oparciu o ocenę kliniczną (patrz punkt 4.2). Przypadki krwawień obserwowane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczyły, choć nie były ograniczone do, narządów układu pokarmowego, oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego, z czego najczęstszymi były krwawienia z układu oddechowego.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z wrodzoną predyspozycją do krwawień ani otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vargatef (doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, patrz „Krwawienia” powyżej). U pacjentów stosujących długookresowo heparynę drobnocząsteczkową w małych dawkach lub kwas acetylosalicylowy nie zaobserwowano zwiększonej częstości krwawień. Pacjenci, u których doszło do epizodów zakrzepowo-zatorowych i którzy wymagali leczenia przeciwzakrzepowego mogli kontynuować leczenie produktem leczniczym Vargatef i nie stwierdzono u nich zwiększonej częstości epizodów krwawienia. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna lub fenpropakumon należy regularnie kontrolować ewentualne zmiany czasu protrombinowego, wartości INR oraz występowanie klinicznie jawnych epizodów krwawień.

Przerzuty do mózgu

Stabilne przerzuty do mózgu

Nie zaobserwowano zwiększonej częstości krwawienia do mózgu u pacjentów z prawidłowo leczonymi przerzutami do mózgu, które były stabilne przez ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vargatef. U pacjentów takich należy prowadzić ścisłą obserwację w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia do mózgu.

Czynne przerzuty do mózgu

Pacjenci z czynnymi przerzutami do mózgu byli wykluczeni z badań klinicznych i nie zaleca się leczenia takich pacjentów produktem leczniczym Vargatef.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Vargatef mają zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Należy zachować ostrożność w szczególności u pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych. W razie wystąpienia zagrażających życiu epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej należy przerwać leczenie produktem leczniczym Vargatef.

Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe

W badaniu Fazy III 1199.13 (LUME-Lung 1) częstość występowania tętniczych epizodów zakrzepowo-zatorowych w obu grupach leczenia była porównywalna. Z badania wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego lub udarem w wywiadzie. U pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF) leczonych nintedanibem w monoterapii obserwowano jednak częściej występowanie tętniczych epizodów zakrzepowo-zatorowych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Vargatef należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniu klinicznym częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego w poszczególnych grupach chorych była porównywalna. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, pacjenci leczeni

produktem leczniczym Vargatef mogą mieć jednak zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, niektóre zakończone zgonem. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej lub przebytej niedawno perforacji narządu jamistego. W związku z tym leczenie produktem leczniczym Vargatef można rozpocząć co najmniej 4 tygodnie po poważnym zabiegu chirurgicznym. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Vargatef.

Białkomocz nerczycowy

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano bardzo niewiele przypadków białkomoczu nerczycowego. Obraz histopatologiczny w indywidualnych przypadkach odpowiadał mikroangiopatii kłębuszkowej z zakrzepami lub bez zakrzepów w nerkach. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Vargatef obserwowano ustąpienie objawów. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy białkomoczu nerczycowego.

Powikłanie gojenia ran

Nintedanib, z uwagi na swój mechanizm działania, może zaburzać gojenie ran. W badaniu LUME-Lung 1 nie zaobserwowano zwiększonej częstości przypadków zaburzeń gojenia ran. Nie przeprowadzono badania mającego na celu ocenę wpływu nintedanibu na gojenie się ran. Dlatego też leczenie produktem leczniczym Vargatef należy rozpocząć lub wznowić po przerwaniu leczenia na czas operacji w oparciu o kliniczną ocenę prawidłowego gojenia się rany.

Wpływ na odstęp QT

Podczas leczenia nintedanibem w programie badań klinicznych nie obserwowano wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1).

Ze względu na znany wpływ kilku innych inhibitorów kinazy tyrozynowej na odstęp QT należy zachować ostrożność podczas podawania nintedanibu pacjentom, u których może wystąpić wydłużenie odstępu QT.

Reakcja alergiczna

U osób z alergią na soję, produkty spożywcze zawierające soję mogą powodować reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne. Pacjenci ze znaną alergią na orzechy ziemne są w większym stopniu narażeni na nasilone reakcje po spożyciu produktów zawierających soję.

Szczególne populacje pacjentów

W badaniu 1199.13 (LUME-Lung 1) odnotowano większą częstość ciężkich działań niepożądanych u pacjentów leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem z masą ciała poniżej 50 kg niż u pacjentów z masą ciała ≥ 50 kg, jednak liczba pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg była niewielka. Z tego powodu zaleca się dokładną obserwację pacjentów ważących < 50 kg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Glikoproteina P (P-gp)

Nintedanib jest substratem P-gp (patrz punkt 5.2). W badaniu interakcji między lekami, równoczesne podawanie nintedanibu z silnym inhibitorem P-gp - ketokonazolem, zwiększało ekspozycję na nintedanib 1,61-raza w oparciu o AUC i 1,83-raza w oparciu o C_{maks} . W badaniu interakcji z silnym induktorem P-gp - ryfampicyną, ekspozycja na nintedanib była zmniejszona do 50,3% w oparciu o AUC i do 60,3% w oparciu o C_{maks} podczas jednoczesnego podawania z ryfampicyną, w porównaniu z podawaniem samego nintedanibu. Silne inhibitory P-gp (np. ketokonazol lub erytromycyna) podawane jednocześnie z produktem nintedanib mogą zwiększyć ekspozycję na nintedanib. W takich przypadkach należy dokładnie obserwować u pacjentów tolerancję nintedanibu. Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym Vargatef (patrz punkt 4.2).

Silne induktory P-gp (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na nintedanib. Należy starannie rozważyć jednoczesne podawanie takich leków z produktem nintedanib.

Enzymy układu cytochromu (CYP)

Nintedanib tylko w niewielkim stopniu metabolizowany jest przez enzymy CYP. W badaniach nieklinicznych nintedanib i jego metabolity, wolna reszta kwasowa BIBF 1202 i jej glukuronian nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP (patrz punkt 5.2). W związku z tym uważa się, że prawdopodobieństwo interakcji nintedanibu z innymi lekami związanymi z metabolizmem CYP jest niewielkie.

Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne podawanie nintedanibu z docetakselem (75 mg/m²pc.) nie zmieniało farmakokinetyki żadnego z produktów leczniczych w znaczącym stopniu.

Jednoczesne podawanie nintedanibu z doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wpływało w znaczącym stopniu na farmakokinetykę doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja

Nintedanib może spowodować uszkodzenie płodu u ludzi (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Vargatef i stosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas rozpoczynania leczenia, w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Vargatef. Nintedanib nie wpływa znacząco na ekspozycję na etynyloestradiol i lewonorgestrel w osoczu (patrz punkt 5.2). Wymioty i (lub) biegunka lub inne zaburzenia wpływające na wchłanianie mogą zmniejszać skuteczność doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Kobietom przyjmującym doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, u których występują tego typu zaburzenia, należy zalecić stosowanie alternatywnej wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vargatef u kobiet w ciąży, jednakże badania niekliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ tej substancji czynnej na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ nintedanib może spowodować uszkodzenia płodów także u ludzi, nie powinien być stosowany w okresie ciąży. Należy przeprowadzić test ciążowy co najmniej przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vargatef.

Pacjentki powinny być poinformowane, aby zgłosić ewentualne zajście w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Vargatef swojemu lekarzowi lub farmaceucie.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Vargatef, należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Vargatef.

Karmienie piersią

Nie ma informacji na temat przenikania nintedanibu i jego metabolitów do mleka ludzkiego. Badania niekliniczne wykazały, że niewielkie ilości nintedanibu i jego metabolitów ($\leq 0,5$ % podanej dawki) przenikają do mleka karmiących samic szczura. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Vargatef.

Płodność

Wyniki badań nieklinicznych nie wskazują na zaburzenie płodności samców (patrz punkt 5.3). Nie ma dostępnych danych dotyczących możliwego wpływu nintedanibu na płodność samic zwierząt i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vargatef wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w trakcie prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn podczas leczenia produktem leczniczym Vargatef.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Przedstawione w poniższych punktach dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oparte są na międzynarodowym głównym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją (1199.13, LUME-Lung 1) porównującym leczenie nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem ze skojarzeniem placebo z docetakselem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP lub wznową NDRP po chemioterapii pierwszego rzutu oraz na danych pochodzących z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku typowe dla nintedanibu obejmowały biegunkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT i AspAT) i wymioty. Tabela 3 zawiera podsumowanie działań niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów. Opis postępowania w przypadku wybranych działań niepożądanych, patrz punkt 4.4. Wybrane działania niepożądane obserwowane podczas badania LUME-Lung 1 opisane są poniżej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego, odnotowanych w głównym badaniu LUME-Lung 1 u pacjentów z NDRP o utkaniu gruczolakoraka (n=320) oraz z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Następujące terminy zostały zastosowane w celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działań niepożądanych wymieniono je według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 3: Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 < 1/100)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Gorączka neutropeniczna, ropnie, posocznica		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna)	Małopłytkowość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej	Odwodnienie, zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa	Ból głowy ¹⁾		
Zaburzenia serca			Zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie ¹⁾ (patrz punkt 4.4)	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ³⁾ , nadciśnienie		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha,		Perforacja ¹⁾ , zapalenie trzustki ²⁾	Zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) we krwi	Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)	Polekowe uszkodzenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej), wysypka, Łysienie ¹⁾	Świąd		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Białkomocz ¹⁾	Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)	

- 1) W badaniach klinicznych częstość występowania u pacjentów leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem nie była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo z docetakselem.
- 2) U pacjentów przyjmujących nintedanib w leczeniu IPF i NDRP zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Większość z tych zdarzeń była zgłaszana u pacjentów ze wskazaniem IPF.
- 3) Zgłaszano przypadki zatorowości płucnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka

Biegunka wystąpiła u 43,4% (stopnia ≥ 3 : 6,3%) pacjentów z gruczolakorakiem w grupie otrzymującej nintedanib. Większość działań niepożądanych występowała w bliskim związku czasowym z podawaniem docetakselu. U większości pacjentów biegunka ustępowała po przerwaniu leczenia, leczeniu przeciwbiegunkowym i zmniejszeniu dawki nintedanibu.

Zalecane sposoby postępowania i schematy dostosowania dawki w razie wystąpienia biegunki, patrz odpowiednio punkty 4.4 i 4.2.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i hiperbilirubinemia

Działania niepożądane związane z wątrobą wystąpiły u 42,8% pacjentów leczonych nintedanibem. U około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z wątrobą stopnia ≥ 3 . U pacjentów ze zwiększeniem wartości parametrów czynności wątroby właściwym sposobem postępowania było stopniowe zmniejszanie dawki wg ustalonego schematu; całkowite zaprzestanie leczenia konieczne było tylko u 2,2% pacjentów. U większości pacjentów takie zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby było odwracalne.

Informacje na temat szczególnych populacji pacjentów, zalecanych sposobów postępowania i schematów dostosowania dawki w przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny podano odpowiednio w punktach 4.4 i 4.2.

Neutropenia, gorączka neutropeniczna i posocznica

Odnotowano przypadki posocznicy i gorączki neutropenicznej, występujących jako powikłania neutropenii. Odsetki występowania posocznicy (1,3%) i gorączki neutropenicznej (7,5%) były większe w grupie leczonej nintedanibem niż w grupie placebo. Ważne jest, aby podczas leczenia monitorować morfologię krwi, zwłaszcza podczas leczenia w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 4.4).

Krwawienie

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki krwawień innych niż poważne oraz poważnych krwawień, z których niektóre zakończyły się zgonem. Dotyczyły one zarówno pacjentów stosujących przeciwwzakrzepowe produkty lecznicze lub inne produkty lecznicze mogące powodować krwawienie, jak i niestosujących takich leków. Przypadki krwawień obserwowane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczyły choć nie były ograniczone do narządów układu pokarmowego, oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego, z czego najczęstszymi były krwawienia z układu oddechowego (patrz także punkt 4.4).

Perforacja

U pacjentów leczonych nintedanibem perforacja jest spodziewanym działaniem niepożądanym, związanym z mechanizmem działania leku. Częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego była jednak mała.

Neuropatia obwodowa

Wykazano, że podczas leczenia docetakselem dochodzi również do wystąpienia neuropatii obwodowej. Neuropatię obwodową odnotowano u 16,5% pacjentów z grupy placebo i 19,1% pacjentów z grupy otrzymującej nintedanib.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum ani sposobu leczenia przedawkowania nintedanibu. Największa jednorazowa dawka nintedanibu podawana w badaniach fazy I wynosiła 450 mg raz na dobę. Ponadto u 2 pacjentów doszło do przedawkowania wynoszącego maksymalnie 600 mg dwa razy na dobę przez maksymalnie osiem dni. Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania nintedanibu, tzn. obejmowały zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i objawy ze strony przewodu pokarmowego. Te działania niepożądane ustąpiły u obu pacjentów. W razie przedawkowania należy przerwać podawanie nintedanibu i wdrożyć odpowiednie do sytuacji klinicznej leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowo-tyrozynowej, kod ATC: L01XE31.

Mechanizm działania

Nintedanib jest inhibitorem angiokinaz o potrójnym mechanizmie działania, blokującym aktywność kinaz receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1-3), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α i β) i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1-3). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozyntrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, co jest niezbędne dla proliferacji i przeżycia komórek śródbłonka, jak i komórek okołonaczyniowych (perycytów i komórek mięśni gładkich naczyń). Oprócz tego hamowana jest fms-podobna kinaza tyrozynowa białek (Flt)-3, kinaza tyrozynowa białek specyficzna dla limfocytów (Lck) i kinaza tyrozynowa białek protoonkogenów src (Src).

Działanie farmakodynamiczne

Angiogeneza nowotworowa jest istotnym procesem przyczyniającym się do wzrostu i progresji guza oraz powstawania przerzutów i jest najczęściej wywoływana przez uwalniane przez komórki guza czynniki proangiogenne (tzn. VEGF i bFGF), które przyciągają komórki śródbłonka, jak i komórki okołonaczyniowe organizmu gospodarza, ułatwiając zaopatrzenie w tlen i składniki odżywcze za pośrednictwem układu krążenia gospodarza. W nieklinicznych modelach chorobowych nintedanib, stosowany w monoterapii, skutecznie zaburzał tworzenie i utrzymywanie układu naczyniowego guza, powodując zahamowanie i zatrzymanie wzrostu guza. W szczególności leczenie nintedanibem ksenograftów guza powodowało szybkie zmniejszenie gęstości mikronaczyń guza, liczby perycytów otaczających naczynia oraz perfuzji guza.

Pomiary metodą rezonansu dynamicznego ze wzmocnieniem kontrastowym (DCE-MRI) wykazały antyangiogenne działanie nintedanibu u ludzi. Działanie to nie było wyraźnie zależne od dawki, jednak do większości odpowiedzi dochodziło przy dawkach ≥ 200 mg. Analiza regresji logistycznej wykazała znamienne statystycznie związek działania antyangiogennego z ekspozycją na nintedanib. Efekty w badaniu DCE-MRI obserwowane były 24-48 godzin po pierwszym podaniu produktu leczniczego i utrzymywały się lub nawet narastały po ciągłym leczeniu przez kilka tygodni. Nie stwierdzono żadnej korelacji pomiędzy odpowiedzią obserwowaną w badaniu DCE-MRI a następczym, klinicznie znaczącym zmniejszeniem rozmiaru zmiany docelowej, jednakże odpowiedź w badaniu DCE-MRI związana była ze stabilizacją choroby.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność w głównym badaniu fazy III LUME-Lung 1

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Vargatef oceniano u 1314 pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym NDRP lub wznową NDRP po jednym wcześniejszym rzucie leczenia chemioterapią. „Miejscowa wznowa” zdefiniowana była jako ponowne miejscowe wystąpienie guza bez przerzutów w momencie włączenia do badania. Badanie objęło 658 pacjentów (50,1%) z gruczolakorakiem, 555 pacjentów (42,2%) z rakiem płaskonabłonkowym i 101 pacjentów (7,7%) z innym utkaniem guza.

Pacjenci zostali przydzieleni losowo (1:1) do grupy otrzymującej nintedanib w dawce 200 mg doustnie dwa razy na dobę w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. dożylnie co 21 dni (n = 655) lub placebo doustnie dwa razy na dobę w skojarzeniu z docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. IV co 21 dni (n = 659). Randomizację poddano stratyfikacji według stanu sprawności (0 lub 1) wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), wcześniejszego leczenia bewacyzumabem (tak lub nie), obecności przerzutów do mózgu (tak lub nie) oraz histologii guza (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy).

Charakterystyka pacjentów była zrównoważona w poszczególnych grupach leczenia w ramach populacji ogólnej badania i podgrupach według histologii. W populacji ogólnej 72,7% pacjentów była płci męskiej. Większość pacjentów była rasy innej niż żółta (81,6%), mediana wieku wynosiła 60 lat, wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (28,6%) lub 1 (71,3%); jeden pacjent miał wyjściowy stan sprawności 2. U pięciu i ośmiu dziesiątych procent (5,8%) pacjentów w chwili włączenia do badania odnotowano stabilne przerzuty do mózgu, a 3,8% było uprzednio leczonych bewacyzumabem.

Stadium zaawansowania choroby określono przy użyciu klasyfikacji Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC) wydanie 6 lub 7. W populacji ogólnej 16,0% pacjentów miało stadium zaawansowania choroby < IIIb/IV, 22,4% miało stadium zaawansowania IIIb i 61,6% miało stadium zaawansowania IV. Do badania włączono 9,2% pacjentów z rozpoznaną miejscową wznową choroby. W przypadku pacjentów z guzem o utkaniu gruczolakoraka, 15,8% miało stadium zaawansowania choroby < IIIb/IV, 15,2% miało stadium zaawansowania choroby IIIb, a 69,0% miało stadium zaawansowania choroby IV.

Do badania zostało włączonych 5,8% pacjentów z gruczolakorakiem z rozpoznaną miejscową wznową choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji (PFS), oceniany przez niezależną komisję oceniającą (IRC) w oparciu o populację zgodną z zamiarem leczenia (ITT) i weryfikowany na podstawie badania histologicznego. Głównym drugorzędowym punktem końcowym badania było Przeżycie całkowite (OS). Pozostałe parametry skuteczności obejmowały odpowiedź obiektywną, kontrolę choroby, zmianę wielkości guza i zależną od zdrowia jakość życia.

Dodanie nintedanibu do docetakselu spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 21% dla populacji ogólnej (współczynnik ryzyka (HR) 0,79; 95% przedział ufności (CI): 0,68-0,92; p = 0,0019), zgodnie z oceną niezależnej komisji oceniającej (IRC). Wynik ten został potwierdzony w analizie PFS (HR 0,85; 95% CI: 0,75-0,96; p = 0,0070), która objęła wszystkie zdarzenia odnotowane do dnia końcowej analizy OS. Analiza ogólnego przeżycia w populacji ogólnej nie wykazała istotności statystycznej (HR 0,94; 95% CI: 0,83-1,05). Należy odnotować, że wstępnie

zaplanowane analizy według histologii wykazały istotne statystycznie różnice pod względem OS między grupami leczenia wyłącznie w populacji gruczolakoraka (Tabela 4).

Jak przedstawiono w Tabeli 4 dodanie nintedanibu do docetakselu spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 23% dla populacji z gruczolakorakiem (HR 0,77; 95% CI: 0,62-0,96). Podobnie też wykazano istotną poprawę w zakresie innych punktów końcowych badania, takich jak kontrola choroby i zmiana wielkości guza.

Tabela 4: Wyniki skuteczności badania LUME-Lung 1 dla pacjentów z guzem o utkaniu gruczolakoraka

	Vargatef + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
Przeżycie wolne od progresji choroby*(PFS) _analiza pierwotna		
Pacjenci, n	277	285
Liczba przypadków zgonu lub progresji, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Mediana PFS [miesiące]	4,0	2,8
HR (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Wartość p, na podstawie stratyfikowanego testu log-rank**	0,0193	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)*** analiza okresu kontrolnego		
Pacjenci, n	322	336
Liczba przypadków zgonu lub progresji, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Mediana PFS [miesiące]	4,2	2,8
HR (95% CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Wartość p, na podstawie stratyfikowanego testu log-rank**	0,0485	
Kontrola choroby [%]	60,2	44,0
Iloraz szans (95% CI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
wartość p ⁺	< 0,0001	
Odpowiedź obiektywna [%]	4,7	3,6
Iloraz szans (95% CI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
wartość p ⁺	0,4770	
Zmniejszenie guza [%] ^o	-7,76	-0,97
wartość p ^o	0,0002	
Przeżycie całkowite (OS)***		
Pacjenci, n	322	336
Liczba przypadków zgonu, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Mediana OS [miesiące]	12,6	10,3
HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Wartość p, na podstawie stratyfikowanego testu log-rank*	0,0359	

HR: współczynnik ryzyka, CI: przedział ufności

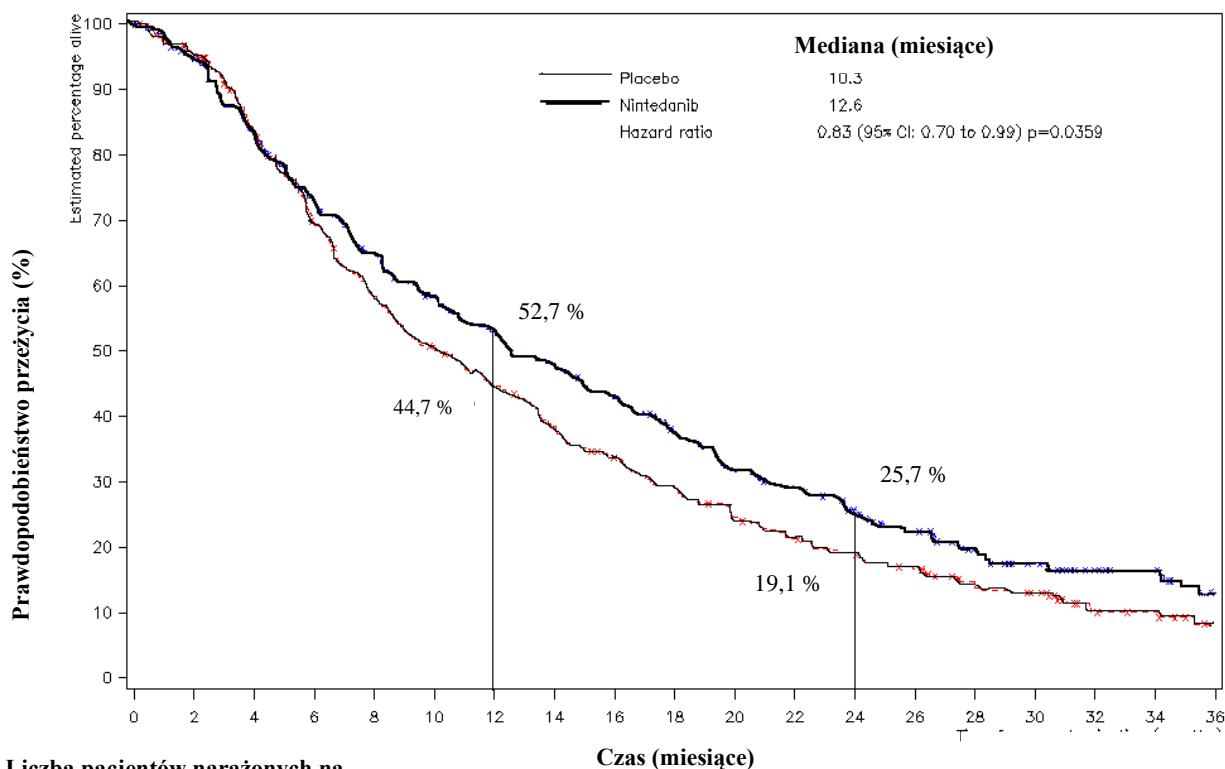
* Analiza pierwszorzędowa PFS przeprowadzona po zaobserwowaniu 713 zdarzeń PFS na podstawie oceny IRC w ogólnej populacji ITT (332 zdarzenia u pacjentów z gruczolakorakiem).

**Stratyfikacja w zależności od wyjściowego stanu sprawności wg ECOG (0 lub 1), obecności przerzutów do mózgu w punkcie początkowym (tak lub nie) oraz uprzedniego leczenia bewacyzumabem (tak lub nie)

- *** Analiza OS i analiza okresu kontrolnego PFS przeprowadzona po zaobserwowaniu 1121 zgonów w ogólnej populacji ITT (535 zdarzenia u pacjentów z gruczolakorakiem).
- + Iloraz szans i wartość p obliczona na podstawie modelu regresji logistycznej, skorygowanego o początkowy stan sprawności wg ECOG (0 lub 1).
- o Skorygowana średnia najlepszej procentowej zmiany wartości początkowej i wartość p obliczona na podstawie modelu ANOVA, skorygowana o początkowy stan sprawności wg ECOG (0 lub 1), początkową obecność przerzutów do mózgu (tak lub nie) oraz wcześniejsze leczenie bewacyzumabem (tak lub nie).

Wykazano statystycznie istotną poprawę OS na korzyść leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem u pacjentów z gruczolakorakiem z 17% zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR 0,83; p = 0,0359) i wydłużeniem mediany OS o 2,3 miesiąca (10,3 wobec 12,6 miesiąca; Rycina 1).

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z guzem o utkaniu gruczolakoraka w badaniu LUME-Lung 1 z podziałem na grupy leczenia.



	Liczba pacjentów narażonych na																		
	Czas (miesiące)																		
Placebo	336	312	289	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	283	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

Przeprowadzono określoną wcześniej ocenę w populacji pacjentów z gruczolakorakiem, którzy w chwili włączenia do badania mieli szczególnie złe rokowanie, tj. pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu lub wkrótce po jej zakończeniu. Populacja ta obejmowała pacjentów z gruczolakorakiem, u których progresję stwierdzono w chwili włączenia do badania, i którzy zostali włączeni do badania w okresie krótszym niż 9 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii pierwszego rzutu. Leczenie tych pacjentów nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem zmniejszyło ryzyko zgonu o 25% w porównaniu do skojarzenia placebo z docetakselem (HR 0,75; 95% CI: 0,60-0,92; p=0,0073). Mediana OS uległa wydłużeniu o 3 miesiące (nintedanib: 10,9 miesiąca; placebo: 7,9 miesiąca). W analizie *post-hoc* pacjentów z gruczolakorakiem, u których stwierdzono progresję i którzy zostali włączeni do badania w okresie ≥ 9 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii pierwszego rzutu różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (HR dla OS: 0,89, 95% CI, 0,66-1,19). Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem w stadium < IIIB/IV w momencie rozpoznania był niewielki i wyrównany w grupach leczenia (grupa otrzymująca placebo: 54 pacjentów (16,1%); grupa otrzymująca nintedanib: 50 pacjentów (15,5%)). HR w przypadku tych pacjentów w odniesieniu do PFS i OS wynosił odpowiednio 1,24 (95% CI: 0,68, 2,28) i 1,09 (95% CI: 0,70, 1,70). Jednak wielkość próby była

mała, nie występowały istotne interakcje, a CI był szeroki i obejmował HR dla OS ogólnej populacji pacjentów z gruczolakorakiem.

Jakość życia

Leczenie nintedanibem nie zmieniło istotnie czasu do nasilenia określonych w protokole objawów, tzn. kaszlu, duszności i bólu, ale spowodował istotne nasilenie objawów biegunki. Odnotowano jednak ogólną korzyść z leczenia nintedanibem, bez pogorszenia ocenianej przez pacjentów jakości życia.

Wpływ na odstęp QT

W badaniu porównującym monoterapię nintedanibem z monoterapią sunitynibem u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym analizie poddano i przeanalizowano wyniki pomiarów QT/QTc. W badaniu tym pojedyncze dawki doustne 200 mg nintedanibu, jak również wielokrotne dawki doustne 200 mg nintedanibu podawane dwa razy na dobę przez 15 dni nie spowodowały wydłużenia odstępu QTcF. Nie przeprowadzono jednak badania, którego głównym celem była ocena QT podczas leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vargatef we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nintedanib osiąga maksymalne stężenie w osoczu około 2-4 godziny po doustnym podaniu miękkiej kapsułki żelatynowej po posiłku (zakres: 0,5-8 godzin). Bezwzględna dostępność biologiczna dawki 100 mg u zdrowych ochotników wynosiła 4,69% (90 % CI: 3,615-6,078). Wchłanianie i dostępność biologiczna zmniejszyły się wskutek efektów działania nośnika i znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia. Na podstawie zwiększenia ekspozycji na nintedanib wykazano proporcjonalność dawki (zakres dawki 50-450 mg raz na dobę i 150-300 mg dwa razy na dobę). Stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym było osiągnięte najpóźniej w ciągu jednego tygodnia.

Po spożyciu posiłku ekspozycja na nintedanib była zwiększona o około 20% w porównaniu do podawania na czczo (CI; 95,3-152,5%), a wchłanianie było opóźnione (mediana t_{maks} na czczo: 2,00 godz.; po posiłku: 3,98 godz.).

Dystrybucja

Nintedanib podlega co najmniej dwufazowej kinetyce dyspozycji leku. Po infuzji dożylniej zaobserwowano dużą objętość dystrybucji (V_{ss} : 1 050 L, 45,0% gCV). Wiązanie nintedanibu z białkami ludzkiego osocza w warunkach *in vitro* jest duże, osiągając 97,8 %. Uważa się, że nintedanib wiąże się głównie z albuminami surowicy. Ulega głównie preferencyjnej dystrybucji w osoczu, osiągając proporcję krew:osocze wynoszącą 0,869.

Metabolizm

Nintedanib jest głównie metabolizowany w drodze hydrolytycznego rozkładu przez esterazy, prowadzącego do utworzenia wolnej reszty kwasowej BIBF 1202. BIBF 1202 ulega następnie glukuronidacji przez enzymy UGT, takie jak UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, i UGT 1A10 do glukuronianu BIBF 1202.

Metabolizm nintedanibu tylko w niewielkim stopniu zachodzi przy udziale enzymów CYP, z których głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie nintedanibu jest CYP 3A4. W badaniu ADME obejmującym ludzi nie wykryto w osoczu głównego metabolitu zależnego od szlaku CYP. W warunkach *in vitro* metabolizm zależny od CYP stanowi około 5% w porównaniu do około 25% dla rozkładu przez esterazy.

W nieklinicznych doświadczeniach w warunkach *in vivo* metabolit BIBF 1202 nie wykazał skuteczności pomimo swojej aktywności wobec receptorów docelowych substancji.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy po infuzji dożylniej był duży (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Wydalanie niezmięnionej substancji czynnej z moczem w ciągu 48 godzin wynosiło około 0,05% dawki (31,5 % gCV) po podaniu doustnym i około 1,4 % dawki (24,2 % gCV) po podaniu dożylnym; klirens nerkowy wynosił 20 ml/min (32,6 % gCV). Główną drogą eliminacji dawki radioaktywnej po doustnym podaniu nintedanibu znakowanego węglem ^{14}C było wydalanie z żółcią/kałem (93,4 % dawki; 2,61 % gCV). Wydalanie przez nerki miało niewielki udział w ogólnym klirensie (0,649 % dawki; 2,63 % gCV). Do całkowitej eliminacji leku (ponad 90 %) dochodziło w ciągu 4 dni po podaniu. Końcowy okres półtrwania nintedanibu wynosił od 10 do 15 godzin (gCV% około 50 %).

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka nintedanibu może być uważana za liniową w odniesieniu do czasu (tzn. dane po podaniu pojedynczej dawki mogą być zastosowane w sytuacji podawania dawek wielokrotnych). Kumulacja po podaniu wielokrotnym wynosiła 1,04-krotność dla C_{maks} i 1,38-krotność dla AUC_{τ} . Stężenie minimalne nintedanibu utrzymywało się na stałym poziomie przez ponad rok.

Inne informacje na temat interakcji z lekami

Metabolizm

Nie należy się spodziewać występowania interakcji lekowych między nintedanibem a substratami CYP, inhibitorami CYP ani induktorami CYP, bowiem nintedanib, BIBF 1202 ani glukuronid BIBF 1202 nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP w badaniach nieklinicznych, a nintedanib nie jest metabolizowany w znaczącym stopniu przez enzymy CYP.

Transport

Nintedanib jest substratem P-gp. Możliwość interakcji między nintedanibem a tym nośnikiem, patrz punkt 4.5. W warunkach *in vitro* wykazano, że nintedanib nie jest substratem ani inhibitorem OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ani MRP-2. Nintedanib nie jest także substratem BCRP. W warunkach *in vitro* zaobserwowano tylko słabe działanie hamujące OCT-1, BCRP i P-gp, które ma małe znaczenie kliniczne. To samo dotyczy nintedanibu jako substratu OCT-1.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W opisowej analizie farmakokinetyki i działań niepożądanych stwierdzono, że zwiększona ekspozycja na nintedanib wiąże się ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, choć nie odnotowano takiej zależności w przypadku działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Nie przeprowadzono analizy skuteczności w zależności od farmakokinetyki w odniesieniu do klinicznych punktów końcowych. Analiza regresji logistycznej wykazała statystycznie istotny związek pomiędzy ekspozycją na nintedanib a odpowiedzią ocenianą w badaniu DCE-MRI.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w szczególnych populacjach pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne nintedanibu były podobne u zdrowych ochotników, pacjentów onkologicznych oraz u pacjentów z populacji docelowej. Na ekspozycję na nintedanib nie miała wpływu płeć (skorygowana o masę ciała), łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (obliczone na podstawie klirensu kreatyniny), przerzuty do wątroby, stopień sprawności w skali ECOG, spożywanie alkoholu ani genotyp P-gp.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że wiek, masa ciała i rasa mają umiarkowany wpływ na ekspozycję na nintedanib (patrz poniżej). Biorąc pod uwagę dużą międzyosobniczą zmienność ekspozycji obserwowaną w badaniu klinicznym LUME-Lung-1 uważa się, że obserwacje te nie są istotne klinicznie. Zaleca się jednak dokładną obserwację pacjentów, u których występuje kilka z tych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Wiek

Ekspozycja na nintedanib wzrastała liniowo wraz z wiekiem. $AUC_{\tau,ss}$ było zmniejszone o 16% u 45-letniego pacjenta (5. centyl) i zwiększone o 13% u 76-letniego pacjenta (95. centyl) w odniesieniu do pacjenta o medianie wieku 62 lat. Zakres wieku pacjentów objętych analizą wynosił od 29 do 85 lat; około 5% pacjentów z tej populacji miało ponad 75 lat.

Nie przeprowadzono badań obejmujących populację dzieci i młodzieży.

Masa ciała

Zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy masą ciała a ekspozycją na nintedanib. $AUC_{\tau,ss}$ było zwiększone o 25 % u pacjenta o masie 50 kg (5. centyl) i zmniejszone o 19% u pacjenta o masie 100 kg (95. centyl) w odniesieniu do pacjenta o medianie masy ciała 71,5 kg.

Rasa

Średnia ekspozycja populacji na nintedanib była o 33 – 50% większa u pacjentów z Chin, Tajwanu i Indii i o 16% większa u pacjentów z Japonii, natomiast o 16 – 22 % mniejsza u pacjentów z Korei, w odniesieniu do pacjentów rasy kaukaskiej (skorygowana o masę ciała). Biorąc pod uwagę dużą międzypersonalną zmienność ekspozycji, uważa się, że obserwacje te nie są istotne klinicznie. Dane pochodzące od pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone, ale mieszczą się w tym samym zakresie, co dane pacjentów rasy kaukaskiej.

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniu fazy I, w którym oceniano stosowanie pojedynczej dawki nintedanibu, ekspozycja na nintedanib oceniana na podstawie C_{maks} i AUC była 2,2-krotnie większa u ochotników z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby niż u osób zdrowych (A w skali Child-Pugh; 90% CI, odpowiednio, 1,3 – 3,7 dla C_{maks} i 1,2 – 3,8 dla AUC). U ochotników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) ekspozycja była 7,6-krotnie większa niż u zdrowych ochotników oceniana na podstawie C_{maks} (90% CI 4,4 – 13,2) i 8,7-krotnie większa niż u zdrowych ochotników oceniana na podstawie AUC (5,7 – 13,1). Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh).

Jednoczesne leczenie z doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W dedykowanym badaniu farmakokinetyki pacjentki z SSc-ILD otrzymywały pojedynczą dawkę połączenia 30 µg etynyloestradolu i 150 µg lewonorgestrelu przed i po podaniu 150 mg nintedanibu dwa razy na dobę przez co najmniej 10 dni. Skorygowane współczynniki średnich geometrycznych (90% przedział ufności (CI)) wyniosły odpowiednio 117% (108% - 127%; C_{maks}) i 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) dla etynyloestradolu oraz 101% (90% - 113%; C_{maks}) i 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) dla lewonorgestrelu (n=15), co wskazuje na to, że jednoczesne podawanie nintedanibu nie ma żadnego znaczącego wpływu na ekspozycję na etynyloestradol i lewonorgestrel w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

Badania toksyczności jednorazowej dawki u szczurów i myszy wskazują na niewielkie działanie toksyczne nintedanibu. W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu u szczurów obserwowane działania niepożądane (np. pogrubienie chrząstek nasadowych, zmiany patologiczne siekaczy) były w większości związane z mechanizmem działania nintedanibu, czyli zahamowaniem VEGFR-2. Zmiany te obserwuje się po stosowaniu innych inhibitorów VEGFR-2 i mogą być uważane za działania klasy leków.

W badaniach toksyczności obejmujących zwierzęta inne niż gryznie obserwowano biegunkę i wymioty oraz zmniejszone spożycie karmy i zmniejszenie masy ciała.

Nie ma dowodów zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u szczurów, psów i makaków jawańskich. Łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niezwiązane z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak biegunka, obserwowane były tylko u makaków rezus.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Badanie płodności samców i wczesnego rozwoju zarodkowego do czasu zagnieżdżenia zarodka u szczurów nie wykazały żadnego wpływu na układ rozrodczy i płodność u samców.

U szczurów obserwowano działanie letalne na zarodki i płody oraz działanie teratogenne w przypadku ekspozycji mniejszej od ekspozycji ludzi występującej po MRHD (ang. Maximum Recommended

Human Dose), 200 mg dwa razy na dobę. Po ekspozycji subterapeutycznej zaobserwowano wpływ na rozwój szkieletu osiowego i dużych tętnic.

U królików działanie letalne na zarodki i płody obserwowano po ekspozycji około 8 razy większej od występującej po MRHD, a działanie teratogenne na łuk aorty oraz serce i układ moczowo-płciowy obserwowano po ekspozycji około 4 razy większej od występującej po MRHD, natomiast na rozwój szkieletu osiowego zarodka i płodu po ekspozycji 3 razy większej od występującej po MRHD.

U szczurów niewielkie ilości nintedanibu znakowanego radioizotopem i(lub) jego metabolitów przenikały do mleka samic ($\leq 0,5$ % podanej dawki).

Badania genotoksyczności nie wykazały mutagennego działania nintedanibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Triglicerydy średniołańcuchowe

Tłuszcz utwardzony

Lecytyna sojowa (E322)

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Glicerol (85 %)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz użyty do nadruku:

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy (E1250)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium zawierające po 10 kapsułek.

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie

Wielkości opakowań:

60 lub 120 kapsułek albo opakowanie zbiorcze zawierające 120 (2 x 60) kapsułek (2 kartoniki po 60 kapsułek, opakowane w folię plastikową).

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie

Wielkość opakowania:

60 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie

EU/1/14/954/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 sierpień 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/02/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.