

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 1,2 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka.

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

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 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 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 Vargatef. W razie specyficznego zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) do $> 3 \times$ górnej granicy normy (GGN) w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 2 \times$ GGN i aktywności fosfatazy zasadowej (ALP) do $< 2 \times$ GGN (patrz Tabela 2) leczenie produktem Vargatef należy przerwać. Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy trwale zaprzestać leczenia produktem Vargatef (patrz także punkt 4.4).

Tabela 1: Zalecane schematy dostosowania dawki produktu 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 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 Vargatef.

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

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Vargatef u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

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 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 ($> 90\%$; 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; patrz punkt 4.4). Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby B i C w skali Child-Pugh. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Vargatef pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby.

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. 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 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 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.

Neutropenia i posocznica

U pacjentów leczonych produktem 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.

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

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu nintedanib u pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Vargatef takich pacjentów (patrz punkt 5.2).

Podawanie nintedanibu było związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, ALP) lub podwyższenia stężenia bilirubiny, z potencjalnie większym ryzykiem u kobiet. W większości przypadków zwiększenie aktywności/stężenia było odwracalne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem 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 Vargatef po odstawieniu docetakselu.

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

Krwawienia

Zahamowanie VEGFR może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. W badaniu klinicznym (LUME-Lung 1; patrz punkt 5.1) z produktem 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 Vargatef.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z wrodzoną predyspozycją do krwawień ani otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce przed rozpoczęciem leczenia produktem Vargatef. 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 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 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 Vargatef.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Pacjenci leczeni produktem Vargatef mają zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicy żył głębokich. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W razie wystąpienia zagrażających życiu epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej należy przerwać leczenie produktem 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 niedokrwienną serca. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

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 Vargatef mogą mieć jednak zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej lub przebytej niedawno perforacji narządu jamistego. W związku z tym leczenie produktem 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 Vargatef.

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 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

Ekspozycja na nintedanib zwiększa się liniowo wraz z wiekiem pacjentów, zmniejsza się wraz ze zwiększeniem masy ciała i jest ogólnie większa u pacjentów rasy żółtej. Może to wiązać się ze wzrostem ryzyka zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Zaleca się dokładną obserwację pacjentów u których występuje kilka czynników ryzyka.

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 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 glukoronian 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.

Nie badano możliwości interakcji nintedanibu z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

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, leczone produktem Vargatef powinny zostać poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas tego leczenia i stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Vargatef. Ponieważ nie badano wpływu nintedanibu na metabolizm i skuteczność środków antykoncepcyjnych, należy stosować metodę barierową jako drugą metodę antykoncepcji, aby uniknąć ciąży.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu 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 Vargatef.

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

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Vargatef, należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem 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 noworodków/niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem 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 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 Vargatef.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przedstawione w poniższych punktach dane dotyczące bezpieczeństwa 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. 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). 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)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Gorączka neutropeniczna, ropnie, posocznica	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej	Odwodnienie	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa		
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie ¹⁾	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha,		Perforacja ¹⁾
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej), wysypka		

¹⁾ Częstość występowania u pacjentów leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem nie była większa, niż u pacjentów otrzymujących placebo z docetakselem.

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

Z uwagi na mechanizm działania nintedanibu krwawienie jest spodziewanym działaniem niepożądanym po jego zastosowaniu, jednak częstość występowania krwawień u pacjentów z gruczolakorakiem była porównywalna w obu grupach leczenia (placebo: 11,1%; nintedanib: 10,9%).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 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: jeszcze nieprzydzielony.

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 ksenografitów 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 związanie 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 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 gruczolaka, 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 gruczolakiem z rozpoznaną miejscową wznową choroby.

Pierwszorzędnym 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 drugorzędnym 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 gruczolaka (Tabela 4).

Jak przedstawiono w Tabeli 4 dodanie nintedanibu do docetakselu spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 23% dla populacji z gruczolakiem (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)

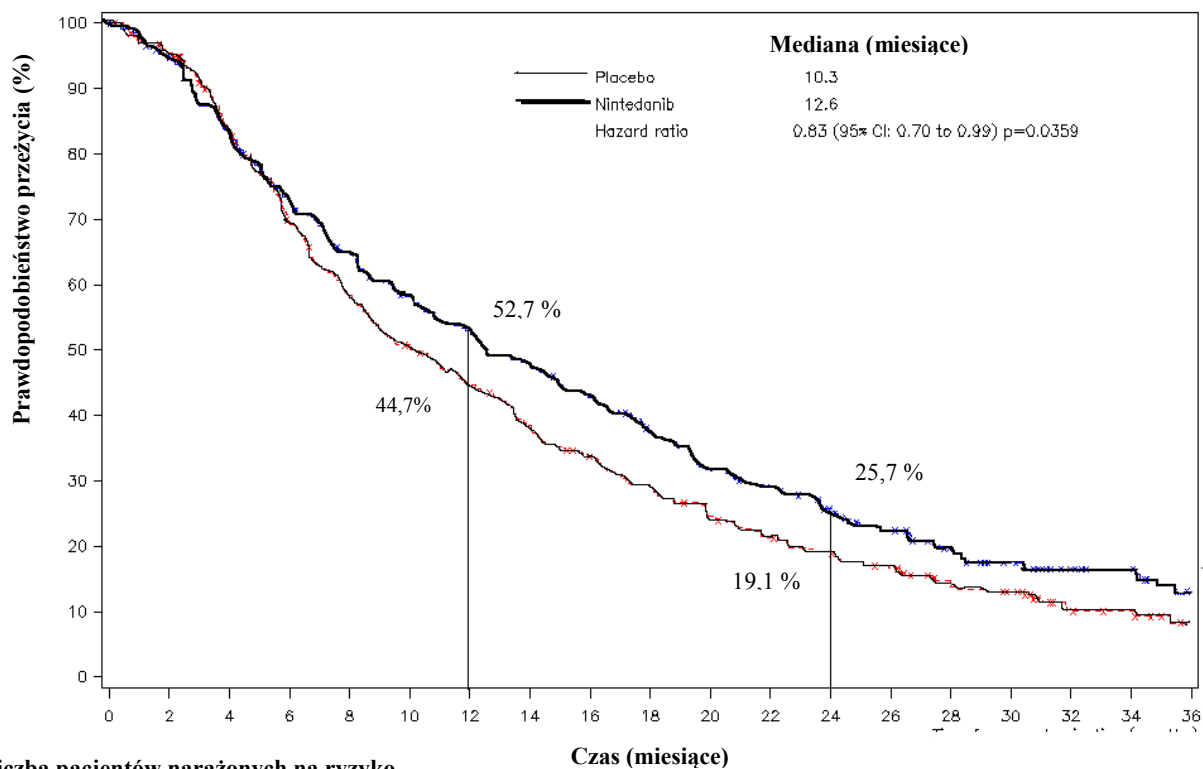
***Analiza OS i analiza okresu kontrolnego PFS przeprowadzona po zaobserwowaniu 1121 zgonów w ogólnej populacji ITT (535 zdarzenia u pacjentów z gruczolakorakiem).

+ 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 ryzyko

Czas (miesiące)

Placebo	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

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 $< \text{IIIB/IV}$ 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 osiągane 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} : 1050 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 hydrolitycznego 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 /min, 28,8% gCV). Wydalanie niezmienionej 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 /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 następujące czynniki endo- i egzogenne mają umiarkowany wpływ na ekspozycję na nintedanib. 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 geometryczna ekspozycji na nintedanib była o 33 % większa u pacjentów z Chin, Tajwanu i Indii, natomiast o 22 % mniejsza u pacjentów z Korei, w odniesieniu do pacjentów rasy kaukaskiej (skorygowana o masę ciała). Biorąc pod uwagę dużą międzyosobniczą 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

Odnotowano dane farmakokinetyczne dotyczące nintedanibu od pacjentów z nieprawidłowymi parametrami czynności wątroby, takimi jak zwiększona aktywność AspAT i AlAT, oraz zwiększone stężenie bilirubiny. Tendencję do zwiększonej ekspozycji zaobserwowano u pacjentów z początkowo zwiększoną aktywnością AspAT i AlAT (do 10 x GGN) i stężeniem bilirubiny (do 1,5 x GGN), w porównaniu z pacjentami z prawidłowymi wartościami AspAT, AlAT i bilirubiny. Ograniczone dane dotyczące pacjentów z aktywnością AspAT lub AlAT > 10 x GGN i stężeniem bilirubiny > 1,5 x GGN, uniemożliwiają wyciągnięcie ostatecznych wniosków.

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 gryzonie 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), 250 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 oka 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.

Wielkości opakowań:

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

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. NUMER (-Y) POZWOLENIA (-Ń) (NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka 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.

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 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 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 Vargatef. W razie specyficznego zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) do $> 3 \times$ górnej granicy normy (GGN) w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 2 \times$ GGN i aktywności fosfatazy zasadowej (ALP) do $< 2 \times$ GGN (patrz Tabela 2) leczenie produktem Vargatef należy przerwać. Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy trwale zaprzestać leczenia produktem Vargatef (patrz także punkt 4.4).

Tabela 1: Zalecane schematy dostosowania dawki produktu 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 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 Vargatef.

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

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Vargatef u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

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 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 ($> 90\%$; 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; patrz punkt 4.4). Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby B i C w skali Child-Pugh. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Vargatef pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby.

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. 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 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 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.

Neutropenia i posocznica

U pacjentów leczonych produktem 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.

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

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu nintedanib u pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Vargatef takich pacjentów (patrz punkt 5.2).

Podawanie nintedanibu było związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, ALP) lub podwyższenia stężenia bilirubiny, z potencjalnie większym ryzykiem u kobiet. W większości przypadków zwiększenie aktywności/stężenia było odwracalne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem 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 Vargatef po odstawieniu docetakselu.

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

Krwawienia

Zahamowanie VEGFR może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. W badaniu klinicznym (LUME-Lung 1; patrz punkt 5.1) z produktem 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 Vargatef.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z wrodzoną predyspozycją do krwawień ani otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce przed rozpoczęciem leczenia produktem Vargatef. 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 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 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 Vargatef.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Pacjenci leczeni produktem Vargatef mają zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicy żył głębokich. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W razie wystąpienia zagrażających życiu epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej należy przerwać leczenie produktem 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 niedokrwienną serca. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

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 Vargatef mogą mieć jednak zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej lub przebytej niedawno perforacji narządu jamistego. W związku z tym leczenie produktem 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 Vargatef.

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 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

Ekspozycja na nintedanib zwiększa się liniowo wraz z wiekiem pacjentów, zmniejsza się wraz ze zwiększeniem masy ciała i jest ogólnie większa u pacjentów rasy żółtej. Może to wiązać się ze wzrostem ryzyka zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Zaleca się dokładną obserwację pacjentów u których występuje kilka czynników ryzyka.

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 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 glukoronian 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.

Nie badano możliwości interakcji nintedanibu z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

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, leczone produktem Vargatef powinny zostać poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas tego leczenia i stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Vargatef. Ponieważ nie badano wpływu nintedanibu na metabolizm i skuteczność środków antykoncepcyjnych, należy stosować metodę barierową jako drugą metodę antykoncepcji, aby uniknąć ciąży.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu 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 Vargatef.

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

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Vargatef, należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem 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 noworodków/niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem 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 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 Vargatef.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przedstawione w poniższych punktach dane dotyczące bezpieczeństwa 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. 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). 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 ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100 < 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000 < 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Gorączka neutropeniczna, ropnie, posocznica	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej	Odwodnienie	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa		
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie ¹⁾	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha,		Perforacja ¹⁾
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej), wysypka		

¹⁾ Częstość występowania u pacjentów leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem nie była większa, niż u pacjentów otrzymujących placebo z docetakselem.

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

Z uwagi na mechanizm działania nintedanibu krwawienie jest spodziewanym działaniem niepożądanym po jego zastosowaniu, jednak częstość występowania krwawień u pacjentów z gruczolakorakiem była porównywalna w obu grupach leczenia (placebo: 11,1%; nintedanib: 10,9%).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 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: jeszcze nieprzydzielony.

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 związanie 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 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 gruczolaka, 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 gruczolakiem 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 gruczolaka (Tabela 4).

Jak przedstawiono w Tabeli 4 dodanie nintedanibu do docetakselu spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 23% dla populacji z gruczolakiem (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 gruczolakiem).

**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)

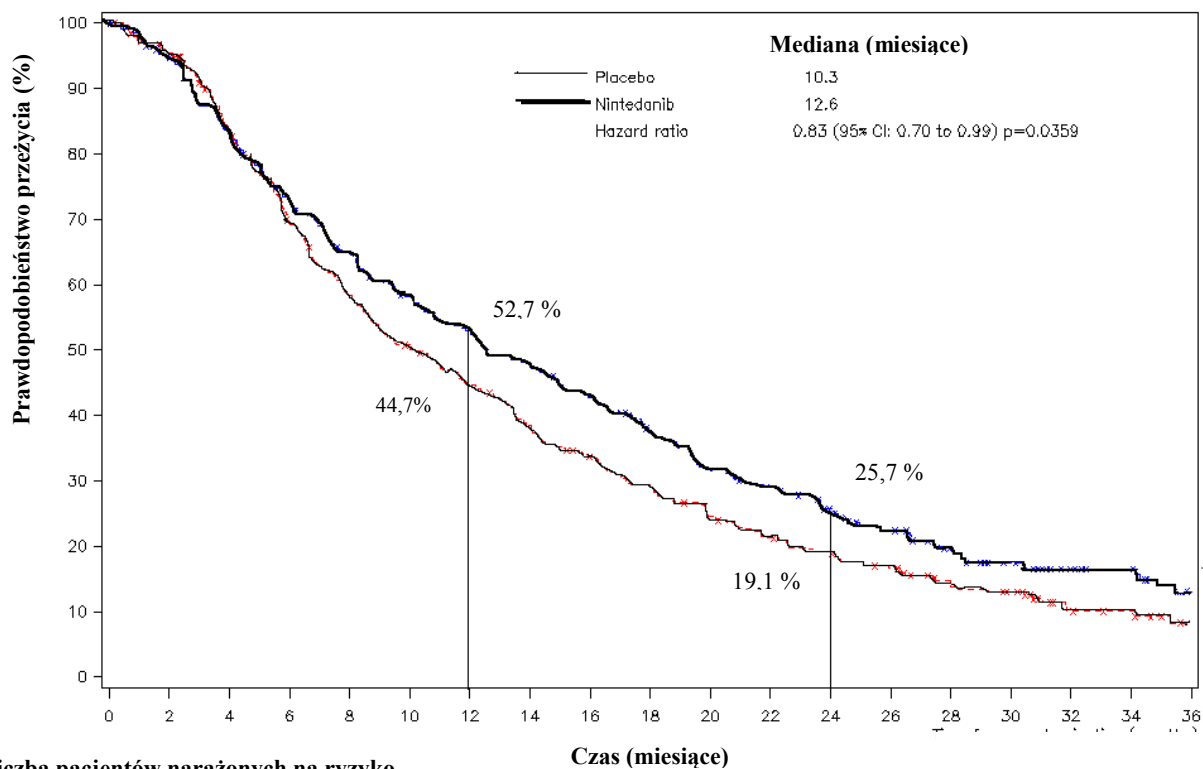
***Analiza OS i analiza okresu kontrolnego PFS przeprowadzona po zaobserwowaniu 1121 zgonów w ogólnej populacji ITT (535 zdarzenia u pacjentów z gruczolakiem).

+ 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 ryzyko

Czas (miesiące)

Placebo	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

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 $< \text{IIIB/IV}$ 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 osiągane 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} : 1050 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 hydrolitycznego 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 /min, 28,8% gCV). Wydalanie niezmiennionej 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 /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 następujące czynniki endo- i egzogenne mają umiarkowany wpływ na ekspozycję na nintedanib. 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 geometryczna ekspozycji na nintedanib była o 33 % większa u pacjentów z Chin, Tajwanu i Indii, natomiast o 22 % mniejsza u pacjentów z Korei, w odniesieniu do pacjentów rasy kaukaskiej (skorygowana o masę ciała). Biorąc pod uwagę dużą międzyosobniczą 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

Odnotowano dane farmakokinetyczne dotyczące nintedanibu od pacjentów z nieprawidłowymi parametrami czynności wątroby, takimi jak zwiększona aktywność AspAT i AlAT, oraz zwiększone stężenie bilirubiny. Tendencję do zwiększonej ekspozycji zaobserwowano u pacjentów z początkowo zwiększoną aktywnością AspAT i AlAT (do 10 x GGN) i stężeniem bilirubiny (do 1,5 x GGN), w porównaniu z pacjentami z prawidłowymi wartościami AspAT, AlAT i bilirubiny. Ograniczone dane dotyczące pacjentów z aktywnością AspAT lub AlAT > 10 x GGN i stężeniem bilirubiny > 1,5 x GGN, uniemożliwiają wyciągnięcie ostatecznych wniosków.

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 gryzonie 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 rebus.

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), 250 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 oka 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.

Wielkość opakowania: 60 kapsułek.

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. NUMER (-Y) POZWOLENIA (-Ń) (NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/954/004

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>W celu zbadania odpowiednich markerów biologicznych/guza (w tym VEGF) umożliwiających identyfikację i selekcję bardziej ukierunkowanej populacji pacjentów, którzy najprawdopodobniej odniosą korzyść z leczenia nintedanibem, Wnioskodawca przeprowadzi badania i przedłoży wyniki programu badania markerów biologicznych, który obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Próbkę krwi pobrane podczas badań LUME-Lung 1 oraz LUME-Lung 2 zostaną ocenione pod kątem zmienności genetycznej linii płciowej w obrębie czynników angiogennych, w tym VEGF lub jego receptorów sygnału „w dół”. 2. Badanie jednogrupowe w celu zbadania, czy markery genetyczne/genomiczne (pojedynczo lub w połączeniu ze zmiennymi towarzyszącymi) mogą być użyte do prognozowania przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów NDRP kwalifikujących się do leczenia nintedanibem. 3. Dane na temat markerów biologicznych/guza ze wszystkich badań klinicznych w programie nintedanibu. <p>Wnioskodawca wdroży pobieranie materiału do badania markerów biologicznych oraz analiz danych markerów biologicznych do protokołu badań wszystkich nowych badań onkologicznych planowanych w przyszłości dla nintedanibu, jeżeli będzie to możliwe klinicznie.</p>	<p>Wyniki będą zgłaszane raz w roku.</p> <p>Przedłożenie raportu końcowego badania jednogrupowego: Q3 2021</p>

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK (100 MG)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezytanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera soję. Dalsze informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 x 1 kapsułka miękka
120 x 1 kapsułka miękka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vargatef 100 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK (100 MG - 60 KAPSULEK W OPAKOWANIU ZBIORCZYM, BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera soję. Dalsze informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 x 1 kapsułka miękka. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/954/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vargatef 100 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNA FOLIA (100 MG - OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 120 KAPSULEK - ZAWIERA BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 120 (2 pudełka po 60 x 1) kapsulek miękkich.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/954/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vargatef 100 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK (150 MG)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 150 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera soję. Dalsze informacje - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 x 1 kapsułka miękka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/954/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vargatef 150 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (100 MG)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vargatef 100 mg kapsułki
Nintedanib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

5. INNE

Otworzyć bezpośrednio przed użyciem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (150 MG)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vargatef 150 mg kapsułki
Nintedanib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

5. INNE

Otworzyć bezpośrednio przed użyciem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie Nintedanib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vargatef i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vargatef
3. Jak przyjmować lek Vargatef
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vargatef
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vargatef i w jakim celu się go stosuje

Kapsułki leku Vargatef zawierają substancję czynną nintedanib. Nintedanib blokuje aktywność pewnej grupy białek biorących udział w rozwoju nowych naczyń krwionośnych, które są potrzebne komórkom raka do zaopatrywania je w składniki odżywcze i tlen. Nintedanib, blokując aktywność tych białek, może zahamować wzrost i rozprzestrzenianie się komórek raka.

Lek ten stosowany jest w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym (docetaksel) w celu leczenia raka płuc nazywanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Przeznaczony jest dla dorosłych pacjentów, których NDRP jest pewnym typem raka („gruczolakorakiem”), i u których stosowano już leczenie raka innym lekiem, ale u których guz zaczął znowu powiększać się.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vargatef

Kiedy nie przyjmować leku Vargatef:

- jeśli pacjent ma uczulenie na nintedanib, na orzechy ziemne lub soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vargatef należy omówić z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma lub miał problemy z wątrobą, ma lub miał problemy z krwawieniami, a zwłaszcza niedawne krwawienie w płucu;
- pacjent przyjmuje leki zmniejszające krzepliwość krwi, takie jak warfaryna, fenpropakumon, heparyna lub kwas acetylosalicylowy (aspiryna), aby zapobiec krzepnięciu krwi. Leczenie lekiem Vargatef może zwiększyć ryzyko krwawienia;
- w ostatnim czasie pacjent miał zabieg chirurgiczny lub planuje poddać się zabiegowi chirurgicznemu. Nintedanib może wpływać na gojenie się ran. W związku z tym leczenie lekiem

Vargatef jest zwykle przerywane, jeśli pacjent zostaje poddany operacji. Lekarz zdecyduje kiedy należy wznowić leczenie tym lekiem;

- pacjent ma raka z przerzutami do mózgu.

Biorąc pod uwagę te informacje, lekarz może przeprowadzić badania krwi, na przykład w celu sprawdzenia czynności wątroby lub sprawdzenia jak szybko krew krzepnie. Lekarz omówi z pacjentem wyniki tych badań i zdecyduje, czy pacjentowi można podać lek Vargatef.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas przyjmowania tego leku

- u pacjenta wystąpi biegunka. Ważne jest leczenie biegunki natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów (patrz punkt 4);
- u pacjenta wystąpi gorączka, ponieważ może to być objaw gorączki neutropenicznej lub posocznicy (patrz punkt 4);
- u pacjenta wystąpi silny ból w okolicy żołądka, gorączka, dreszcze, mdłości, wymioty lub twardy brzuch lub wzdęcie, ponieważ mogą to być objawy powstania otworu w ścianie jelita (perforacji przewodu pokarmowego);
- u pacjenta wystąpi ból, obrzęk, zaczerwienienie i wzrost temperatury kończyny, ponieważ mogą to być objawy powstania skrzepu krwi w jednej z żył;
- u pacjenta wystąpi poważne krwawienie;
- u pacjenta wystąpi ucisk lub ból w klatce piersiowej, typowo po lewej stronie ciała, ból w szyi, żuchwie, ramieniu lub ręce, szybkie bicie serca, duszność, nudności, wymioty, ponieważ mogą być to objawy zawału serca;
- którekolwiek działanie niepożądane, jakie może wystąpić u pacjenta (patrz punkt 4) stanie się poważne.

Dzieci i młodzież

Lek ten nie był badany u dzieci i młodzieży w związku z czym nie jest przewidziany do przyjmowania przez dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

Vargatef a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym z produktami ziołowymi i lekami dostępnymi bez recepty.

Lek ten może wchodzić w interakcje z pewnymi innymi lekami. Następujące leki mogą zwiększyć stężenie we krwi nintedanibu, substancji czynnej leku Vargatef, i tym samym mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4):

- ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych);
- erytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych).

Następujące leki mogą zmniejszyć stężenie nintedanibu we krwi, i tym samym zmniejszyć skuteczność leku Vargatef:

- ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy);
- karbamazepina, fenytoina (leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych);
- ziele dziurawca (produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji).

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zażywać tego leku w okresie ciąży, bowiem może on zaszkodzić dziecku i spowodować wady wrodzone. Pacjentki, które mogą zajść w ciążę, przyjmujące lek Vargatef muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, razem z metodą barierową jako drugą metodą, przez cały czas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia. Należy omówić z lekarzem najlepszą metodę antykoncepcji.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Vargatef, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego i czy może zaszkodzić dziecku karmionemu piersią. Dlatego kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia lekiem Vargatef.

Płodność

Nie badano wpływu leku Vargatef na płodność u ludzi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli pacjent odczuwa mdłości, nie powinien prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn.

Vargatef zawiera soję

Kapsułki miękkie zawierają lecytynę sojową. Jeśli pacjent ma uczulenie na orzechy ziemne lub soję, nie powinien stosować tego leku.

3. Jak przyjmować lek Vargatef

Lek Vargatef należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować leku Vargatef w tym samym dniu, w którym pacjent otrzymuje chemioterapię docetakselem.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie żuć i nie kruszyć ich. Zaleca się przyjmowanie kapsułek z jedzeniem, tzn. podczas lub bezpośrednio przed lub po posiłku.

Zalecana dawka leku to cztery kapsułki na dobę (co daje łącznie 400 mg nintedanibu na dobę). Nie należy przekraczać tej dawki.

Tę dawkę dobową należy rozdzielić na dwie dawki po dwie kapsułki w przybliżeniu co 12 godzin, na przykład dwie kapsułki rano i dwie kapsułki wieczorem. Te dwie dawki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Przyjmowanie leku w ten sposób zapewni utrzymanie stałej ilości nintedanibu w organizmie pacjenta.

Zmniejszenie dawki

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki 400 mg na dobę ze względu na działania niepożądane (patrz punkt 4), lekarz może zmniejszyć dobową dawkę leku Vargatef. Nie zmniejszać dawki ani nie przerywać leczenia samodzielnie bez przedniej konsultacji z lekarzem.

Lekarz może zmniejszyć zalecaną dawkę do 300 mg na dobę (dwie kapsułki po 150 mg). W takiej sytuacji lekarz przepisze pacjentowi lek Vargatef 150 mg kapsułki miękkie do dalszego leczenia.

W razie konieczności lekarz może jeszcze bardziej zmniejszyć zalecaną dawkę do 200 mg na dobę (dwie kapsułki po 100 mg). W takiej sytuacji pacjent otrzyma od swojego lekarza receptę na kapsułki o właściwej mocy.

W obydwu sytuacjach należy przyjmować po jednej kapsułce o odpowiedniej mocy, w przybliżeniu co 12 godzin razem z posiłkiem (na przykład rano i wieczorem), mniej więcej o tej samej porze dnia.

Jeżeli lekarz przerwie chemioterapię docetakselem, pacjent powinien w dalszym ciągu przyjmować lek Vargatef dwa razy na dobę codziennie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vargatef

Skontaktować się natychmiast z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Vargatef

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Przyjąć kolejną dawkę leku Vargatef zgodnie z planem o zwykłej porze i w dawce zalecanej przez lekarza lub farmaceutę.

Przerwanie przyjmowania leku Vargatef

Nie należy przerywać przyjmowania leku Vargatef bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Ważne jest regularne, codzienne przyjmowanie leku, tak długo jak zaleci to lekarz. Jeżeli pacjent nie będzie przyjmować tego leku zgodnie z zaleceniami lekarza, leczenie raka może nie być skuteczne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Vargatef.

▪ **Biegunka** (*bardzo często, może wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10*):

Biegunka może doprowadzić do utraty wody i ważnych substancji (elektrolitów, takich jak sód czy potas) z organizmu. W razie wystąpienia pierwszych objawów biegunki, należy wypić dużo płynów i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, na przykład loperamidem, możliwie najszybciej po skonsultowaniu się z lekarzem.

▪ **Gorączka neutropeniczna i posocznica** (*często, może wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 100*) :
Leczenie lekiem Vargatef może prowadzić do zmniejszenia liczby pewnego rodzaju białych krwinek (*neutropenia*), które są bardzo ważne dla zwalczania przez organizm zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych. W następstwie może wystąpić gorączka (*gorączka neutropeniczna*) i sepsa (*posocznica*). Jeżeli u pacjenta wystąpi gorączka, należy natychmiast powiadomić lekarza. Podczas leczenia lekiem Vargatef lekarz będzie regularnie sprawdzać liczbę krwinek i obserwował pacjenta w celu wykrycia objawów zakażenia, takich jak stan zapalny, gorączka lub zmęczenie.

Podczas stosowania tego leku zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Biegunka - patrz wyżej
- Ból, drętwienie i/lub mrowienie palców rąk i stóp (*neuropatia obwodowa*)
- Nudności (*mdłości*)
- Wymioty
- Ból brzucha
- Krwawienie
- Zmniejszenie liczby krwinek białych (*neutropenia*)
- Zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, w tym owrzodzenie jamy ustnej i powstawanie wrzodów (*zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie jamy ustnej*)
- Wysypka
- Zmniejszone łaknienie
- Zaburzenia równowagi elektrolitowej
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej we krwi) widoczne w badaniach krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 100)

- Sepsa (*posocznica*) - patrz wyżej
- Gorączka neutropeniczna (zmniejszenie liczby krwinek białych wraz z gorączką)
- Powstawanie zakrzepów krwi w żyłach (*żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*)
- Wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*)

- Utrata płynów z organizmu (*odwodnienie*)
- Ropnie
- Żółtaczka (*hiperbilirubinemia*)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 1000)

- Powstanie otworu w ścianie jelita (*perforacja przewodu pokarmowego*)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vargatef

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, zewnętrznej folii i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister zawierający kapsułki jest otwarty lub że kapsułka jest pęknięta.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vargatef

- Substancją czynną leku Vargatef jest nintedanib. Każda kapsułka miękka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

- Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: triglicerydy średniołańcuchowe, tłuszcze utwardzone, lecytyna (sojowa) (E322)

Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol (85 %), dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz użyty do nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520)

Jak wygląda lek Vargatef i co zawiera opakowanie

Lek Vargatef 100 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejryste kapsułki w kolorze brzoskwińowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100”.

Dostępne są trzy wielkości opakowania leku Vargatef 100 mg kapsułki miękkie:

- Jedno pudełko zawierające 60 kapsulek (6 blisterów aluminiowych zawierających po 10 kapsulek).
- Jedno pudełko zawierające 120 kapsulek (12 blisterów aluminiowych zawierających po 10 kapsulek).
- Opakowanie zbiorcze zawierające 120 kapsulek (2 pudełka po 60 kapsulek, zapakowane w folię plastikową).

Nie wszystkie wielkości opakowań leku Vargatef 100 mg kapsułki miękkie muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{miesiąc RRRR}>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie Nintedanib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vargatef i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vargatef
3. Jak przyjmować lek Vargatef
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vargatef
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vargatef i w jakim celu się go stosuje

Kapsułki leku Vargatef zawierają substancję czynną nintedanib. Nintedanib blokuje aktywność pewnej grupy białek biorących udział w rozwoju nowych naczyń krwionośnych, które są potrzebne komórkom raka do zaopatrywania je w składniki odżywcze i tlen. Nintedanib, blokując aktywność tych białek, może zahamować wzrost i rozprzestrzenianie się komórek raka.

Lek ten stosowany jest w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym (docetaksel) w celu leczenia raka płuc nazywanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Przeznaczony jest dla dorosłych pacjentów, których NDRP jest pewnym typem raka („gruczolakorakiem”), u których stosowano już leczenie raka innym lekiem, ale u których guz zaczął znowu powiększać się.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vargatef

Kiedy nie przyjmować leku Vargatef:

- jeśli pacjent ma uczulenie na nintedanib, na orzechy ziemne lub soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vargatef należy omówić z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma lub miał problemy z wątrobą, ma lub miał problemy z krwawieniami, a zwłaszcza niedawne krwawienie w płucu;
- pacjent przyjmuje leki zmniejszające krzepliwość krwi, takie jak warfaryna, fenpropakumon, heparyna lub kwas acetylosalicylowy (aspiryna), aby zapobiec krzepnięciu krwi. Leczenie lekiem Vargatef może zwiększyć ryzyko krwawienia;
- w ostatnim czasie pacjent miał zabieg chirurgiczny lub planuje poddać się zabiegowi chirurgicznemu. Nintedanib może wpływać na gojenie się ran. W związku z tym leczenie lekiem

Vargatef jest zwykle przerywane, jeśli pacjent zostaje poddany operacji. Lekarz zdecyduje kiedy należy wznowić leczenie tym lekiem;

- pacjent ma raka z przerzutami do mózgu.

Biorąc pod uwagę te informacje, lekarz może przeprowadzić badania krwi, na przykład w celu sprawdzenia czynności wątroby lub sprawdzenia jak szybko krew krzepnie. Lekarz omówi z pacjentem wyniki tych badań i zdecyduje, czy pacjentowi można podać lek Vargatef.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas przyjmowania tego leku

- u pacjenta wystąpi biegunka. Ważne jest leczenie biegunki natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów (patrz punkt 4);
- u pacjenta wystąpi gorączka, ponieważ może to być objaw gorączki neutropenicznej lub posocznicy (patrz punkt 4);
- u pacjenta wystąpi silny ból w okolicy żołądka, gorączka, dreszcze, mdłości, wymioty lub twardy brzuch lub wzdęcie, ponieważ mogą to być objawy powstania otworu w ścianie jelita (perforacji przewodu pokarmowego);
- u pacjenta wystąpi ból, obrzęk, zaczerwienienie i wzrost temperatury kończyny, ponieważ mogą to być objawy powstania skrzepu krwi w jednej z żył;
- u pacjenta wystąpi poważne krwawienie;
- u pacjenta wystąpi ucisk lub ból w klatce piersiowej, typowo po lewej stronie ciała, ból w szyi, żuchwie, ramieniu lub ręce, szybkie bicie serca, duszność, nudności, wymioty, ponieważ mogą być to objawy zawału serca;
- którekolwiek działanie niepożądane, jakie może wystąpić u pacjenta (patrz punkt 4) stanie się poważne.

Dzieci i młodzież

Lek ten nie był badany u dzieci i młodzieży w związku z czym nie jest przewidziany do przyjmowania przez dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

Vargatef a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym z produktami ziołowymi i lekami dostępnymi bez recepty.

Lek ten może wchodzić w interakcje z pewnymi innymi lekami. Następujące leki mogą zwiększyć stężenie we krwi nintedanibu, substancji czynnej leku Vargatef, i tym samym mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4):

- ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych);
- erytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych).

Następujące leki mogą zmniejszyć stężenie nintedanibu we krwi, i tym samym zmniejszyć skuteczność leku Vargatef:

- ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy);
- karbamazepina, fenytoina (leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych);
- ziele dziurawca (produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji).

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zażywać tego leku w okresie ciąży, bowiem może on zaszkodzić dziecku i spowodować wady wrodzone. Pacjentki, które mogą zajść w ciążę, przyjmujące lek Vargatef muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, razem z metodą barierową jako drugą metodą, przez cały czas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia. Należy omówić z lekarzem najlepszą metodę antykoncepcji. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Vargatef, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego i czy może zaszkodzić dziecku karmionemu piersią. Dlatego kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia lekiem Vargatef.

Płodność

Nie badano wpływu leku Vargatef na płodność u ludzi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli pacjent odczuwa mdłości, nie powinien prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn.

Vargatef zawiera soję

Kapsułki miękkie zawierają lecytynę sojową. Jeśli pacjent ma uczulenie na orzechy ziemne lub soję, nie powinien stosować tego leku.

3. Jak przyjmować lek Vargatef

Lek Vargatef należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować leku Vargatef w tym samym dniu, w którym pacjent otrzymuje chemioterapię docetakselem.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie żuć i nie kruszyć ich. Zaleca się przyjmowanie kapsułek z jedzeniem, tzn. podczas lub bezpośrednio przed lub po posiłku.

Zalecana dawka leku to dwie kapsułki na dobę (co daje łącznie 300 mg nintedanibu na dobę). Nie należy przekraczać tej dawki.

Tę dawkę dobową należy rozdzielić na dwie dawki po jednej kapsułce w przybliżeniu co 12 godzin, na przykład jedną kapsułkę rano i jedną kapsułkę wieczorem. Te dwie dawki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Przyjmowanie leku w ten sposób zapewni to utrzymanie stałej ilości nintedanibu w organizmie pacjenta.

Zmniejszenie dawki

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki 300 mg na dobę ze względu na działania niepożądane (patrz punkt 4), lekarz może zmniejszyć dobową dawkę leku Vargatef do 200 mg na dobę (dwie kapsułki po 100 mg). W takiej sytuacji lekarz przepisze pacjentowi lek Vargatef 100 mg kapsułki miękkie do dalszego leczenia.

Należy przyjmować po jednej kapsułce o tej mocy, w przybliżeniu co 12 godzin razem z posiłkiem (na przykład rano i wieczorem), mniej więcej o tej samej porze dnia.

Nie zmniejszać dawki ani nie przerywać leczenia samodzielnie bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Jeżeli lekarz przerwie chemioterapię docetakselem, pacjent powinien w dalszym ciągu przyjmować lek Vargatef dwa razy na dobę codziennie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vargatef

Skontaktować się natychmiast z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Vargatef

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Przyjąć kolejną dawkę leku Vargatef zgodnie z planem o zwykłej porze i w dawce zalecanej przez lekarza lub farmaceutę.

Przerwanie przyjmowania leku Vargatef

Nie należy przerywać przyjmowania leku Vargatef bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Ważne jest regularne, codzienne przyjmowanie leku, tak długo jak zaleci to lekarz. Jeżeli pacjent nie będzie przyjmować tego leku zgodnie z zaleceniami lekarza, leczenie raka może nie być skuteczne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Vargatef.

▪ **Biegunka** (*bardzo często, może wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10*):

Biegunka może doprowadzić do utraty wody i ważnych substancji (elektrolitów, takich jak sód czy potas) z organizmu. W razie wystąpienia pierwszych objawów biegunki, należy wypić dużo płynów i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, na przykład loperamidem, możliwie najszybciej po skonsultowaniu się z lekarzem.

▪ **Gorączka neutropeniczna i posocznica** (*często, może wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 100*)): Leczenie lekiem Vargatef może prowadzić do zmniejszenia liczby pewnego rodzaju białych krwinek (*neutropenia*), które są bardzo ważne dla zwalczania przez organizm zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych. W następstwie może wystąpić gorączka (*gorączka neutropeniczna*) i sepsa (*posocznica*). Jeżeli u pacjenta wystąpi gorączka, należy natychmiast powiadomić lekarza.

Podczas leczenia lekiem Vargatef lekarz będzie regularnie sprawdzać liczbę krwinek i obserwował pacjenta w celu wykrycia objawów zakażenia, takich jak stan zapalny, gorączka lub zmęczenie.

Podczas stosowania tego leku zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Biegunka - patrz wyżej
- Ból, drętwienie i(lub) mrowienie palców rąk i stóp (*neuropatia obwodowa*)
- Nudności (*mdłości*)
- Wymioty
- Ból brzucha
- Krwawienie
- Zmniejszenie liczby krwinek białych (*neutropenia*)
- Zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, w tym owrzodzenie jamy ustnej i powstawanie wrzodów (*zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie jamy ustnej*)
- Wysypka
- Zmniejszone łaknienie
- Zaburzenia równowagi elektrolitowej
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej we krwi) widoczne w badaniach krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 100)

- Sepsa (*posocznica*) - patrz wyżej
- Gorączka neutropeniczna (zmniejszenie liczby krwinek białych wraz z gorączką)
- Powstawanie zakrzepów krwi w żyłach (*żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*)
- Wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*)
- Utrata płynów z organizmu (*odwodnienie*)
- Ropnie
- Żółtaczka (*hiperbilirubinemia*)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 1000)

- Powstanie otworu w ścianie jelita (*perforacja przewodu pokarmowego*)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vargatef

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, zewnętrznej folii i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister zawierający kapsułki jest otwarty lub że kapsułka jest pęknięta.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vargatef

- Substancją czynną leku Vargatef jest nintedanib. Każda kapsułka miękka zawiera 150 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

- Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: triglicerydy średniołańcuchowe, tłuszcze utwardzone, lecytyna (sojowa) (E322)

Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol (85 %), dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)

Czarny tusz: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520)

Jak wygląda lek Vargatef i co zawiera opakowanie

Lek Vargatef 150 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejryste kapsułki w kolorze brązowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150”.

Jedno pudełko zawiera 60 kapsulek (6 blisterów aluminiowych zawierających po 10 kapsulek).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{miesiąc RRRR}>.