

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir Bakınız Bölüm "4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması".

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VARGATEF 100 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 100 mg nintedanib (esilat şeklinde) içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her kapsül 1,2 mg soya lesitini içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül

Şeftali rengi, opak, oblong, bir yüzünde siyah Boehringer Ingelheim firma logosu ve "100" baskılı yumuşak kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VARGATEF, küratif tedaviye uygun olmayan lokal ileri evre veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri adenokanser histolojisinde, birinci basamak kemoterapi sonrasında 9 ay içerisinde progresyon gösteren ve ECOG performans statüsü 0-1 olan, beyin metastazı, akciğer santral yerleşimli tümörü ve hemoptizi öyküsü olmayan, EGFR, ALK, ROS1 ve BRAF sürücü mutasyonu olmayan hastaların ikinci basamak tedavisinde dozetaksel ile kombinasyonda kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VARGATEF tedavisi, kanser tedavileri kullanımında deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve bu doktorun gözetiminde sürdürülmelidir.

Önerilen nintedanib dozu, günde iki kez 200 mg'dır. Yaklaşık 12 saatlik aralarla ve 21 günlük standart dozetaksel tedavi siklusunun 2. gününden 21. gününe kadar uygulanır.

VARGATEF, dozetaksel kemoterapi uygulaması ile aynı günde (yani 1. günde) alınmamalıdır. Eğer nintedanibin bir dozu atlanırsa, uygulama bir sonraki planlanan zamanda, önerilen dozda sürdürülmelidir. Nintedanibin hiçbir günlük dozu, unutulmuş dozu telafi etmek

üzere, önerilen dozu aşacak şekilde artırılmamalıdır. Önerilen günlük maksimum doz olan 400 mg aşılmamalıdır.

Hastalar, dosetaksel tedavisinin kesilmesinden sonra, klinik yarar gözlemlendiği sürece veya kabul edilemeyecek toksisite oluşuncaya kadar nintedanib ile tedaviye devam edebilir.

Dosetakselin pozolojisi, uygulama metodu ve doz modifikasyonları için, dosetaksel KÜB ve KT'sine bakınız.

Doz ayarlamaları

Advers reaksiyonların (bkz. Tablo 1 ve 2) yönetilmesi için ilk önlem olarak, söz konusu advers reaksiyon, tedavinin devamına olanak verecek düzeylere (evre 1 veya başlangıç düzeyine) gelinceye kadar nintedanib tedavisine geçici olarak ara verilmelidir.

Nintedanib tedavisine daha düşük bir dozda tekrar başlanabilir. Bireysel güvenilirlik ve tolerabiliteye bağlı olarak, Tablo 1 ve Tablo 2'de tarif edildiği gibi, günlük 100 mg'lık basamaklarla doz ayarlamaları (yani her dozda 50 mg doz azaltılması) önerilmektedir.

Advers reaksiyonun(ların) yine de devam etmesi durumunda (yani bir hastanın günde iki kez uygulanan 100 mg dozu tolere edememesi halinde) VARGATEF tedavisi tamamen kesilmelidir. Aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin normalin üst sınırının (ULN) 3 katından daha fazlasına yükselmesi ve bununla birlikte total bilirubin $\geq 2 \times$ ULN ve alkalin fosfatazin (ALKP) $< 2 \times$ ULN olması halinde (bkz. Tablo 2) VARGATEF tedavisi durdurulmalıdır. Alternatif bir neden saptanmadıkça, VARGATEF tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 1: Diyare, kusma ve diğer hematolojik olmayan veya hematolojik advers reaksiyon durumlarında VARGATEF (nintedanib) için önerilen doz ayarlamaları

CTCAE* Advers reaksiyon	Doz ayarlaması
Antidiyareik tedaviye rağmen 7 ardışık günden daha uzun süren \geq evre 2 diyare <i>veya</i> Antidiyareik tedaviye rağmen \geq evre 3 diyare	Tedaviye ara verildikten ve evre 1 veya başlangıç düzeyine kadar iyileştikten sonra dozun günde iki kez 200 mg'dan günde iki kez 150 mg'a azaltılması ve (eğer 2. bir doz azaltması gerekli görülürse) dozun günde iki kez 150 mg'dan günde 2 kez 100 mg'a azaltılması
Antiemetik tedaviye rağmen; \geq evre 2 kusma <i>ve/veya</i> \geq evre 3 mide bulantısı	
Diğer \geq evre 3 hematolojik veya hematolojik olmayan advers reaksiyonlar	

* CTCAE: Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Tablo 2: AST ve/veya ALT ve bilirubin yükselmelerinde VARGATEF (nintedanib) için önerilen doz ayarlamaları

AST /ALT ve bilirubin yükselmeleri	Doz ayarlaması
AST ve/veya ALT'nin $>2,5xULN$ ve aynı zamanda total bilirubin $\geq 1,5xULN$ değerlerine yükselmesi veya AST ve/veya ALT değerlerinin $>5xULN$ düzeyine yükselmesi	Tedaviye ara verildikten ve transaminaz değerleri $\leq 2,5xULN$ düzeyine ve aynı zamanda bilirubin değerleri normale döndükten sonra, dozun günde iki kez 200 mg'dan günde iki kez 150 mg'a azaltılması ve (eğer 2. bir doz azaltması gerekli görülürse) dozun günde iki kez 150 mg'dan günde iki kez 100 mg'a azaltılması
AST ve/veya ALT değerlerinin $>3xULN$ düzeylerine yükselmesi ve bununla birlikte total bilirubin $\geq 2xULN$ ve ALKP'nin $<2xULN$ değerlerine ulaşması	Alternatif bir sebep belirlenmedikçe, VARGATEF tedavisi tamamen kesilmelidir.

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz
ALKP: Alkalen fosfataz; ULN: Normalin üst sınırı

Uygulama şekli:

VARGATEF oral kullanım içindir. Kapsüller tercihen yiyeceklerle birlikte, suyla alınmalı ve bütün halinde yutulmalıdır. Çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Tek doz nintedanibin %1'inden daha azı böbrekler aracılığı ile atılır (Bkz. Bölüm 5.2). Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir. Nintedanibin güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi < 30 ml/dk) çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Nintedanib, esas olarak safra/feçes yoluyla elimine edilir ($> 90\%$). Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda (Child Pugh A, Child Pugh B; Bkz. Bölüm 5.2) maruziyet artar. Klinik verilere dayanarak, hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A) olan hastalar için başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir. Orta derecede hepatik yetmezliği (Child Pugh B) olan 9 hastadan elde edilen sınırlı güvenlilik verileri, bu popülasyonun özelliklerini belirlemek için yeterli değildir. Nintedanibin güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği, Child Pugh C olarak sınıflandırılan şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarında araştırılmamıştır. Orta (Child Pugh B) ve şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastaların VARGATEF ile tedavisi önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

VARGATEF'in 0-18 yaşındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Yaşlı hastalarda nintedanib etkinliği ve güvenliliğinde genel olarak herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

1199.13 no'lu pivotal çalışmada 85 hasta (hastaların %12,9'unda adenokarsinom histolojisi bulunmaktaydı) ≥ 70 yaşında (medyan yaş: 72, aralık: 70-80 yaş) idi (Bkz. Bölüm 5.1). Hastanın yaşına göre başlangıç dozunda herhangi bir ayarlama yapılması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

İrk ve vücut ağırlığı:

Popülasyon farmakokinetik (PK) analizlerine dayanarak, VARGATEF için önceden bir doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2). Siyah ırktan ve Afrika orijinli Amerikalı hastalar için güvenlik verileri sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Nintedanib, yer fıstığı, soya veya bölüm 6.1'de sıralanan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı hipersensitivite.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gastrointestinal hastalıklar

Diyare, en sık bildirilen gastrointestinal advers reaksiyondur ve dosetaksel uygulamasıyla zamansal olarak yakından ilişkili bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.8). LUME-Lung 1 klinik çalışmasında (Bkz. Bölüm 5.1), hastaların çoğunluğunda hafif-orta dereceli diyare görülmüştür. Dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarına yol açan ciddi diyare vakaları, nintedanib ile, pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir. Diyare, ilk belirtileri ortaya çıkar çıkmaz, yeterli hidrasyon ve antidiyareik ilaçlarla (örneğin, loperamid) tedavi edilmelidir. VARGATEF tedavisine ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi de gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Çoğunlukla hafif-orta şiddette olan mide bulantısı ve kusma, sıklıkla bildirilen gastrointestinal advers reaksiyonlardır (Bkz. Bölüm 4.8). Uygun destekleyici tedaviye rağmen VARGATEF tedavisine ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2). Mide bulantısı ve kusma için destekleyici tedaviler arasında, glukokortikoidler, antihistaminikler veya 5-HT₃ reseptör antagonistleri gibi antiemetik özelliği olan ilaçlar ve yeterli hidrasyon bulunur.

Dehidratasyon durumunda, elektrolit ve sıvı uygulaması gereklidir. Eğer ilişkili gastrointestinal advers olaylar meydana gelirse elektrolitlerin plazma düzeyleri izlenmelidir. VARGATEF tedavisine ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Nötropeni ve sepsis

Dosetakselle tek başına tedaviyle kıyaslandığında, dosetakselle kombine olarak VARGATEF tedavisi alan hastalarda CTCAE \geq evre 3 nötropeni daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir. Sepsis veya febril nötropeni gibi izleyen komplikasyonlar gözlenmiştir.

Kan sayımları, tedavi süresince, özellikle de dosetakselle kombine olarak kullanılırken izlenmelidir. Dosetaksel ile kombine nintedanib tedavisi uygulanan hastalarda tam kan

sayımları, her tedavi siklusunun başlangıcında ve en düşük düzey civarında sık aralıklarla ve son kombinasyon siklusunun uygulamasından sonra klinik olarak gerektiği şekilde, izlenmelidir.

Karaciğer fonksiyonu

Maruziyetteki artış gözönüne alındığında, hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A; Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2) olan hastalarda, advers olay riski artabilir. Hepatoselüler karsinoması ve Child Pugh B olarak sınıflandırılan orta derecede karaciğer yetmezliği olan 9 hastadan elde edilen sınırlı güvenilirlik verileri mevcuttur. Her ne kadar bu hastalarda beklenmeyen herhangi bir güvenilirlik bulgusu bildirilmemişse de, bu veriler, orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastaların tedavisi için bir öneriyi desteklemek için yetersizdir. Nintedanibin etkililiği, orta dereceli karaciğer yetmezliği olan (Child Pugh B) hastalarda araştırılmamıştır. Nintedanibin güvenilirliği, etkililiği ve farmakokinetiği, şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child Pugh C) hastalarda çalışılmamıştır. Orta ve şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda VARGATEF tedavisi önerilmez (Bkz. Bölüm 4.2).

Nintedanib tedavisi ile, fatal sonlanımlı şiddetli karaciğer hasarı da dahil olmak üzere, ilaca bağlı karaciğer hasarı vakaları gözlenmiştir. Karaciğer enzimleri (ALT, AST, ALKP, gamma-glutamilttransferaz (GGT)) ve bilirubin değerlerindeki yükselmeler, vakaların çoğunda dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi ile geri döner.

VARGATEF ve dosetakselle kombinasyon tedavisinin başlamasından önce, transaminaz, ALKP ve bilirubin düzeyleri araştırılmalıdır. Değerler, tedavi süresince, klinik gerekliliğe göre veya periyodik olarak izlenmelidir (Yani, dosetaksel ile kombinasyon döneminde her tedavi siklusunun başlangıcında ve dosetaksel tedavisinin kesilmesinden sonra VARGATEF monoterapi olarak devam ederse aylık olarak).

İlgili karaciğer enzimlerinde yükselme ölçülürse, VARGATEF tedavisine ara verilmesi, doz azaltılması veya tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2). Karaciğer enzimlerindeki artışın alternatif nedenleri araştırılmalı ve ilgili tedbirler gerektiği şekilde alınmalıdır. Karaciğer değerlerinde spesifik değişiklikler olması durumunda (AST/ALT >3 x ULN; total bilirubin \geq 2 x ULN ve ALKP <2 x ULN) VARGATEF tedavisine ara verilmelidir. Alternatif bir sebep belirlenmedikçe, VARGATEF tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Vücut ağırlığı düşük olan hastalar (<65 kg), Asyalı hastalar ve kadın hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme riski daha fazladır. Nintedanib maruziyeti, hastanın yaşı ile lineer olarak artmıştır, yaş da karaciğer enzimlerinde yükselme riskinin artmasına yol açabilir (Bkz. 5.2). Bu risk faktörleri bulunan hastaların yakından izlenmesi önerilir.

Renal fonksiyon

Nintedanib kullanımı ile bazı vakalarda fatal sonlanan renal bozukluk/yetmezlik vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Renal bozukluk/yetmezlik risk faktörlerini taşıyanlar başta olmak üzere hastalar, nintedanib tedavisi sırasında izlenmelidir. Renal bozukluk/yetmezlik halinde tedavinin ayarlanması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2. Doz ayarlamaları).

Hemoraji

VEGFR inhibisyonu, kanama riskinde artış ile ilgili olabilir. VARGATEF ile yapılan klinik çalışmada (LUME-Lung 1; Bkz. Bölüm 5.1) her iki tedavi kolunda kanama sıklığı karşılaştırılabilir bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.8). Hafif-orta dereceli epistaksis en sık görülen kanama olayını temsil etmektedir. Fatal kanama olaylarının çoğunluğu, tümör ile ilişkilidir. Solunum veya ölümcül kanama dengesizliği olmamıştır ve intraserebral kanama bildirilmemiştir.

Yakın zamanda pulmoner kanama geçiren (>2,5 ml kırmızı kan) hastalar ile radyografik olarak majör kan damarlarına lokal invazyon kanıtı bulunan santral lokalizasyonlu tümörleri olan veya kaviter veya nekrotik tümör açısından radyografik kanıtı olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle bu hastaların VARGATEF ile tedavisi önerilmez.

Bazıları fatal seyreden ciddi olmayan ve ciddi kanama olayları, antikoagülan tedavi veya kanamaya yol açabilen diğer ilaçları alan veya almayan hastalar dahil, pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir (Klinik çalışma verileri için aşağıda yer alan “Terapötik antikoagülasyon” bölümüne de bakınız). Kanama halinde, klinik değerlendirmeye göre, dozun ayarlanması, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Pazarlama sonrası kanama olayları arasında, en sık görülenleri respiratuvar kanama olayları olmak üzere, gastrointestinal, respiratuvar ve santral sinir sistemi organlarının kanamaları bulunur, ancak bunlarla sınırlı değildir.

Terapötik antikoagülasyon

Kanamaya kalıtsal yatkınlığı olan hastalar veya VARGATEF ile tedaviye başlamadan önce tam doz antikoagülan tedavisi alan hastalar için hiçbir veri bulunmamaktadır (Pazarlama sonrası deneyim için yukarıda verilen “Hemoraji” bölümüne bakınız). Kronik olarak düşük dozda düşük molekül ağırlıklı heparin veya asetilsalisilik asit tedavisi alan hastalarda, kanama sıklığında artış gözlenmemiştir. Tedavisi sırasında tromboembolik olay gelişen ve antikoagülan tedaviye gerek duyan hastaların VARGATEF tedavisine devam etmesine izin verilmiştir ve bu hastalarda kanama olaylarının sıklığında artış görülmemiştir. Eş zamanlı olarak, varfarin veya fenprokumon gibi antikoagülanları alan hastalar, protrombin zamanı, uluslararası normalize oran (INR) değişiklikleri ve klinik kanama atakları açısından düzenli olarak takip edilmelidir.

Beyin metastazı

Stabil beyin metastazı

Ön tedavisi yeterli şekilde yapılmış ve VARGATEF ile tedaviye başlamadan önce 4 hafta ve daha uzun süreyle stabil bulunan beyin metastazlı hastalarda, serebral kanama sıklığında artış gözlenmemiştir. Ancak, bu hastalar, serebral kanama bulguları ve semptomları açısından yakından takip edilmelidir.

Aktif beyin metastazı

Aktif beyin metastazı olan hastalar klinik çalışmaların dışında bırakılmıştır ve bu hastalarda VARGATEF tedavisi önerilmemektedir.

Venöz tromboembolizm

VARGATEF ile tedavi edilen hastalarda, derin ven trombozu dahil, venöz tromboembolizm riskinde artış söz konusudur. Hastalar, tromboembolik olaylar açısından yakından takip edilmelidir. Hayati tehlike yaratan venöz tromboembolik reaksiyonları olan hastalarda VARGATEF tedavisi kesilmelidir.

Arteriyel tromboembolik olaylar

Faz 3 çalışması 1199.13'te (LUME-Lung 1) arteriyel tromboembolik olayların sıklığı iki tedavi kolu arasında karşılaştırılabilir bulunmuştur. Yakın zamanda geçirilmiş miyokardiyal enfarktüs veya inme hikayesi olan hastalar bu çalışmanın dışında bırakılmıştır. Ancak, idiyopatik pulmoner fibrozu olan hastalar, nintedanib monoterapisiyle tedavi edildiğinde, arteriyel tromboembolik olayların sıklığında artış gözlenmiştir. Bilinen koroner arter hastalığı olanlar dahil, kardiyovasküler riski daha yüksek olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Akut miyokardiyal iskemi bulguları veya semptomları gelişen hastalarda tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

Gastrointestinal perforasyonlar

Gastrointestinal perforasyon sıklığı, klinik çalışmada iki tedavi kolu arasında karşılaştırılabilir bulunmuştur. Ancak, etki mekanizmasına dayanarak, VARGATEF ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal perforasyon riski artabilir. Pazarlama sonrası dönemde, bazıları fatal seyreden gastrointestinal perforasyon vakaları bildirilmiştir. Daha önce abdominal cerrahi geçiren veya yakın zamanlarda içi boş organ perforasyonu hikayesi olan hastalar tedavi edilirken özel dikkat gösterilmelidir. Bu nedenle VARGATEF tedavisine, sadece, majör bir operasyondan en az 4 hafta geçtikten sonra başlanmalıdır. Gastrointestinal perforasyon gelişen hastalarda VARGATEF ile tedavi tamamen kesilmelidir.

Yara iyileşmesi komplikasyonu

Etki mekanizmasına dayanarak, nintedanib, yara iyileşmesini bozabilir. LUME-Lung 1 çalışmasında yara iyileşmesi bozukluğu sıklığında hiçbir artış gözlenmemiştir. Nintedanibin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştıran hiçbir özel çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, VARGATEF ile tedaviye başlanması veya perioperatif olarak ara verildiyse yeniden başlanması, sadece yeterli yara iyileşmesi olduğuna klinik olarak karar verildikten sonra gerçekleştirilmelidir.

QT intervali üzerine etki

Klinik çalışma programında nintedanib için hiçbir QT uzaması gözlenmemiştir (Bkz.Bölüm 5.1). Diğer bazı tirozin kinaz inhibitörlerinin QT üzerinde etkisi olduğu bilindiğinden, QTc uzaması gelişebilecek hastalarda nintedanib uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Alerjik reaksiyon

Soya alerjisi olan kişilerde diyetle alınan soya ürünlerinin, şiddetli anafilaksi dahil, alerjik reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Yer fıstığı proteinine alerjisi olduğu bilinen hastalarda, soya preparatlarına karşı şiddetli reaksiyon geliştirme riski daha yüksektir.

Özel popülasyonlar

Çalışma 1199.13'te (LUME-Lung 1), nintedanib ve dosetaksel kombinasyonu ile tedavi edilen ve vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan hastalarda ciddi advers olay sıklığı, 50 kg ve üzerindeki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur; ancak, vücut ağırlığı 50 kg'dan az olan hasta sayısı düşüktür. Bu nedenle, vücut ağırlığı <50 kg olan hastaların yakından gözlemi önerilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib, bir P-gp substratıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Özel yapılmış bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, potent bir P-gp inhibitörü olan ketokonazol ile birlikte uygulanması, nintedanib maruziyetini EAA bazında 1,61 kat, C_{maks} bazında 1,83 kat artırmıştır. Güçlü bir P-gp indükleyicisi olan rifampisinle yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında nintedanib maruziyeti, rifampisinle birlikte uygulandığında, nintedanibin tek başına uygulanmasına göre, EAA bazında %50,3'e, C_{maks} bazında %60,3'e azalmıştır. Nintedanib ile birlikte uygulandıklarında, güçlü P-gp inhibitörleri (örneğin ketokonazol veya eritromisin) nintedanibe maruziyeti artırabilir. Bu gibi durumlarda hastalar, nintedanib tolerabilitesi açısından yakından izlenmelidir. Yan etkiler, VARGATEF tedavisine ara verilmesini, dozun azaltılmasını veya tedavinin tamamen kesilmesini gerektirebilir (Bkz.Bölüm 4.2).

Güçlü P-gp indükleyiciler (örneğin, rifampisin, karbamazepin, fenitoin ve St. John's Wort) nintedanibe maruziyeti azaltabilir. Nintedanib ile eş zamanlı kullanımları dikkatle değerlendirilmelidir.

Sitokrom (CYP)-enzimleri

Nintedanib biyotransformasyonunun sadece küçük bir kısmı CYP yolaklarını içerir. Nintedanib ve metabolitleri, serbest asit bileşiği BIBF 1202 ve bunun glukuronidi BIBF 1202 glukuronid, prelinik çalışmalarda CYP enzimlerini inhibe etmemiş veya indüklememiştir (Bkz.Bölüm 5.2). Bu nedenle, nintedanib ile CYP metabolizmasına dayanan ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı düşük olarak kabul edilmektedir.

Diğer ilaçlarla birlikte uygulama

Nintedanibin dosetaksel ile (75 mg/m^2) birlikte uygulanması, bu iki ilacın farmakokinetiğini önemli boyutta değiştirmemiştir.

Nintedanibin hormonal kontraseptiflerle etkileşim potansiyeli araştırılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VARGATEF, gebe kadınlar tarafından kullanıldığında insanlarda fetal hasara neden olabilir (Bkz.Bölüm 5.3). Çocuk doğurma potansiyeli olan ve VARGATEF ile tedavi edilen kadınlar, bu tedaviyi alırken gebe kalmaktan sakınmaları ve VARGATEF tedavisi boyunca ve son VARGATEF dozundan en az 3 ay sonrasına kadar yeterli kontrasepsiyon kullanmaları konusunda bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır. Nintedanibin hormonal kontraseptiflerin metabolizması ve etkililiği üzerindeki etkisi araştırılmadığından, gebelikten kaçınmak için ikinci bir kontrasepsiyon formu olarak bariyer yöntemleri de uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda VARGATEF kullanımı hakkında hiçbir bilgi yoktur, ancak hayvanlar üzerindeki prelinik çalışmalar, bu etkin maddenin üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Nintedanib, insanlarda da fetal hasara neden olabileceğinden, klinik koşullar tedavi gerektirmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik testi, en azından, VARGATEF tedavisinden hemen önce yapılmalıdır. Kadın hastalar, VARGATEF ile tedavi sırasında gebe kalırlarsa doktor ya da eczacılarını bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Eğer gebelik sırasında VARGATEF kullanılırsa veya hasta VARGATEF alırken gebe kalırsa, fetusa olabilecek zarar konusunda bilgilendirilmelidir. VARGATEF ile tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Nintedanib ve metabolitlerinin insan sütüne geçişi hakkında hiçbir bilgi yoktur. Preklinik çalışmalar, nintedanib ve metabolitlerinin emziren sıçanların sütüne az miktarda (uygulanan dozun %0,5'i veya daha azı) salgılandığını göstermiştir. Yenidoğanlar / infantlar üzerindeki olası bir risk göz ardı edilemez. VARGATEF ile tedavi süresince emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/fertilite

Preklinik araştırmalara dayanarak, erkek fertilitésinin bozulması ile ilgili hiçbir kanıt yoktur (Bkz. Bölüm 5.3). Nintedanibin dişi fertilitési üzerindeki potansiyel etkileri ile ilgili hiçbir hayvan veya insan verisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VARGATEF'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi küçüktür. Hastalar, VARGATEF ile tedavileri süresince araç veya makine kullandıklarında dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Aşağıdaki bölümlerde sunulan güvenlilik verileri, lokal ileri evre veya metastatik veya birinci basamak kemoterapiden sonra nükseden NSCLC hastalarında, nintedanib ve dosetaksel kombinasyon tedavisini plasebo ve dosetaksel kombinasyonu ile karşılaştıran, global, çift kör, randomize pivotal faz 3,1199.13 çalışmasına (LUME-Lung 1) ve pazarlama sonrası dönemde gözlenen verilere dayanmaktadır. Nintedanibe spesifik, en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR), diyare, karaciğer enzimlerinde yükselme (ALT ve AST) ve kusmadır. Tablo 3, "Sistem Organ Sınıflaması"na göre advers reaksiyonların bir özetini sunmaktadır. Seçilen advers reaksiyonların yönetimi için, Bölüm 4.4'e bakınız. LUME-Lung 1 çalışmasında gözlemlenen seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar aşağıda verilmiştir.

Advers reaksiyonların çizelgeli listesi

Tablo 3, pivotal çalışma LUME-Lung 1'de, adenokarsinoma tümör histolojisine sahip NSCLC hastaları (n=320) için bildirilen advers ilaç reaksiyonlarını veya pazarlama sonrası dönem deneyimini özetlemektedir. Bu bölümde belirtilen advers reaksiyonların sıklıkları şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubundaki advers reaksiyonlar, azalan ciddilik sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 3: Advers reaksiyonların sıklık grubuna göre özeti

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥ 1/10)	Yaygın (≥ 1/100 < 1/10)	Yaygın olmayan (≥ 1/1,000 < 1/100)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Febril nötropeni, Apse, Sepsis	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni (febril nötropeni dahil)	Trombositopeni	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması, Elektrolit dengesizliği	Dehidratasyon, Kilo kaybı	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferal nöropati		
Kardiyak hastalıklar			Miyokard enfarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4)
Vasküler hastalıklar	Kanama ¹⁾ (Bkz. Bölüm 4.4)	Venöz tromboembolizm, Hipertansiyon	
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare, Kusma, Mide bulantısı, Abdominal ağrı		Perforasyon ¹⁾ Pankreatit ²⁾
Hepatobilyer hastalıklar	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı, Aspartat aminotransferaz (AST) artışı, Kan alkalin fosfataz (ALKP) artışı	Hiperbilirubinemi, Gamma-glutamiltansferaz (GGT) artışı	İlaca bağlı karaciğer hasarı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Mukositis (stomatit dahil), Döküntü	Prüritus	
Böbrek ve idrar hastalıkları			Renal yetmezlik (Bkz. Bölüm 4.4)

¹⁾ Klinik çalışmalarda, plasebo ve dosetaksel kombinasyonu ile kıyaslandığında, nintedanib ve dosetaksel kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda sıklık artmamıştır.

²⁾ IPF ve NSCLC tedavisi için nintedanib alan hastalarda pankreatit olayları bildirilmiştir. Bu olayların çoğunluğu, IPF endikasyonundaki hastalar için bildirilmiştir.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Diyare

Diyare, nintedanib kolundaki adenokarsinoma hastalarının %43,4'ünde (≥evre 3: %6,3) meydana gelmiştir. Advers reaksiyonların çoğunluğu, dosetaksel uygulamasıyla zamansal olarak yakından ilişkili bulunmuştur. Çoğu hastada, tedaviye ara verilmesi, antidiyareik tedavi ve nintedanib dozunun azaltmasından sonra diyare düzelmiştir.

Diyare durumunda önerilen önlemler ve doz ayarlamaları için, sırasıyla, bölüm 4.4 ve 4.2'ye bakınız.

Karaciğer enzim artışları ve hiperbilirubinemi

Karaciğerle ilişkili advers reaksiyonlar, nintedanib ile tedavi edilen hastaların %42,8'inde görülmüştür. Bu hastaların yaklaşık üçte biri, evre 3 ve üzerindeki şiddette karaciğerle ilgili advers reaksiyon yaşamıştır. Karaciğer parametreleri yükselen hastalarda, belirlenmiş basamaklı doz azaltma şemasının kullanımı uygun bir önlemdir ve hastaların sadece %2,2'sinde tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Hastaların çoğunluğunda, karaciğer parametrelerindeki artış geri dönüşlü olmuştur.

Özel popülasyonlar, karaciğer enzimi ve bilirubin yükselmesi durumunda önerilen tedbirler ve doz ayarlaması hakkında bilgi için, sırasıyla, Bölüm 4.4 ve 4.2'ye bakınız.

Nötropeni, febril nötropeni ve sepsis

Sepsis ve febril nötropeni, nötropeni sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlar olarak bildirilmiştir. Sepsis (%1,3) ve febril nötropeni (%7,5) oranları, plasebo koluyla kıyaslandığında, nintedanib tedavisi ile artmıştır. Hastaların kan sayımlarının, tedavi süresince ve özellikle de dosetakselle kombine tedavi süresince izlenmesi önemlidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kanama

Pazarlama sonrası dönemde, bazıları fatal seyreden, ciddi olmayan ve ciddi kanama olayları, antikoagülan tedavi veya kanamaya neden olabilecek diğer ilaçları kullanan veya kullanmayan hastalar da dahil olmak üzere, bildirilmiştir. Pazarlama sonrası kanama olayları, en sık respiratuvar kanama olayları olmak üzere, gastrointestinal, respiratuvar ve santral sinir sistemi organlarının kanamalarını içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir (Bkz. Bölüm 4.4).

Perforasyon

Etki mekanizmasından beklendiği gibi, nintedanib ile tedavi edilen hastalarda perforasyon ortaya çıkabilir. Ancak, gastrointestinal perforasyon yaşayan hasta sıklığı düşüktür.

Periferal nöropati

Periferal nöropatinin dosetaksel tedavisi ile de meydana geldiği bilinmektedir. Plasebo kolundaki hastaların %16,5'inde ve nintedanib kolundaki hastaların %19,1'inde periferal nöropati bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Nintedanib doz aşımı için spesifik bir antidot veya tedavi yoktur. Faz I çalışmalarında uygulanan en yüksek nintedanib tek dozu, günde bir kez 450 mg olmuştur. Ayrıca, iki hasta sekiz güne kadar süreyle günde iki kez (b.i.d) 600 mg'lık aşırı doz almıştır. Gözlenen advers olaylar, nintedanibin bilinen güvenlilik profiliyle tutarlıdır (yani, karaciğer enzimlerinde artış ve gastrointestinal semptomlar). Her iki hastada da, bu advers reaksiyonlar iyileşmiştir. Doz aşımı durumunda, tedaviye ara verilmeli ve genel destekleyici önlemler uygun şekilde başlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01XE31

Etki mekanizması

Nintedanib, bir üçlü anjiyokinaz inhibitörüdür ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR 1-3), platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFR α ve β) ve fibroblast büyüme faktörü reseptörlerinin (FGFR 1-3) kinaz aktiviteleri üzerinde bloke edici etki gösterir. Nintedanib, bu reseptörlerin adenozin trifosfat (ATP) bağlayan kısmına yarışmalı olarak bağlanır ve endotelial ve aynı zamanda perivasküler hücrelerin (perisitler ve vasküler düz kas hücreleri) proliferasyonu ve sağkalımı için kritik olan intraselüler sinyalizasyonu bloke eder. Ayrıca nintedanib, Flt-3 (Fms-benzeri tirozin-protein kinaz), Lck (lenfosit-spesifik tirozin-protein kinaz) ve Src (proto-onkogen tirozin-protein kinaz src) kinazları da inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler

Tümör anjiyogenezi, tümör büyümesi, progresyonu ve metastaz oluşumuna katkı sağlayan temel bir özelliktir ve asıl olarak, tümör hücresi (yani VEGF ve bFGF) tarafından, konakçı vasküler sistemi aracılığıyla oksijen ve besin sağlanmasını kolaylaştırmak üzere konakçı endotelial ve perivasküler hücreleri çekmek amacıyla salınan pro-anjiyojenik faktörlerin salınması ile tetiklenir. Preklinik hastalık modellerinde, nintedanib, tek madde olarak, tümör vasküler sisteminin oluşumu ve sürdürülmesi ile etkin olarak etkileşerek tümörün büyümesini inhibe etmiş ve tümör stazını sağlamıştır. Özellikle, tümör ksenogreftlerinin nintedanib ile tedavisi, tümör mikro damar yoğunluğunun, perisitlerin damarlanması ve tümör perfüzyonunun hızlı bir şekilde azalmasına yol açmıştır.

Dinamik kontrastı artırılmış manyetik rezonans görüntüleme (DCE-MRI) ölçümleri, nintedanibin insanlarda antianjiyojenik etkisini göstermiştir. Bu etki net bir şekilde doza bağımlı değildir, ancak yanıtların çoğu 200 mg ve üzerindeki dozlarda görülmüştür. Lojistik regresyon, antianjiyojenik etki ile nintedanib maruziyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. DCE-MRI etkileri, ilacın ilk alınımından 24 - 48 saat sonra gözlenmiş ve bir kaç haftalık sürekli tedavi sırasında bu etki korunmuş ve hatta artmıştır. DCE-MRI yanıtı ve sonrasındaki hedef lezyon boyutunda klinik açıdan anlamlı azalma arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır, ancak DCE-MRI yanıtı hastalık stabilizasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik *Pivotal faz 3 çalışması LUME-Lung 1'de etkililik*

VARGATEF'in etkililiği ve güvenliliği, lokal ileri evre, metastatik veya birinci basamak kemoterapi sonrasında nüks eden NSCLC hastalığı olan 1314 yetişkin hastada araştırılmıştır. "Lokal olarak nüks etme", çalışmaya katılma aşamasında, tümörün "metastaz olmaksızın lokal olarak tekrar oluşumu" olarak tanımlanmıştır. Çalışma, adenokarsinomlu 658 hasta (%50,1), skuamöz hücreli karsinomlu 555 hasta (%42,2) ve diğer tümör histolojileri olan 101 hastayı (%7,7) kapsamıştır.

Hastalar, 21 günde bir 75 mg/m² intravenöz dosetaksel ile kombine olarak günde iki kez oral 200 mg nintedanib (n=655) veya 21 günde bir 75 mg/m² dosetaksel ile kombine olarak günde iki kez oral plasebo (n=659) olacak şekilde randomize edilmiştir (1:1). Randomizasyon,

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) durumuna (0 veya 1), bevasizumab ön tedavisine (evet veya hayır), beyin metastazına (evet veya hayır) ve tümör histolojisine (skuamöz veya nonskuamöz tümör histolojisi) göre tabakalandırılmıştır.

Hasta özellikleri, tüm popülasyonda ve alt gruplarda, tedavi kolları arasında histolojiye göre dengelenmiştir. Genel popülasyonda, hastaların %72,7'si erkektir. Hastaların büyük kısmı Asyalı değildir (%81,6), medyan yaş 60 yıl ve başlangıç ECOG performans durumu 0 (%28,6) veya 1'dir (%71,3). Bir hastada başlangıç ECOG performans durumu 2'dir. Çalışmaya katılım sırasında, hastaların %5,8'inde stabil beyin metastazı vardır ve %3,8'i daha önce bevasizumab tedavisi almıştır.

Hastalık evresi, tanı sırasında Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6. veya 7. baskı kullanılarak belirlenmiştir. Genel popülasyonda, hastaların %16'sı evre < IIB/IV, %22,4'ü evre IIB ve %61,6'sı evre IV'tedir. Çalışmaya katılan hastaların %9,2'si, başlangıçta değerlendirildiği üzere, lokal olarak nüksetmiş hastalık evresinde çalışmaya girmiştir. Adenokarsinoma histolojisine sahip tümörü olan hastalar için, %15,8'inin hastalık evresi <IIB/IV, %15,2'sinin evre IIB ve %69'unun ise evre IV'tür. Çalışmaya katılan adenokarsinomlu hastaların %5,8'i, başlangıçta değerlendirildiği üzere, lokal olarak nüksetmiş hastalık evresinde çalışmaya girmiştir.

Primer sonlanım noktası, bağımsız bir değerlendirme komitesi (IRC) tarafından, "tedavi ye niyetlenme (=intent to treat = ITT)" popülasyonuna dayanarak değerlendirilmiş ve histolojik olarak test edilmiş progresyonsuz sağkalım süresidir (PFS). Genel sağkalım süresi (OS) kilit sekonder sonlanım noktasıdır. Diğer etkililik sonlanımları arasında, objektif yanıt, hastalık kontrolü, tümör boyutunda değişiklik ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bulunmaktadır.

Bağımsız Değerlendirme Komitesince belirlediği gibi, nintedanibin dosetaksele eklenmesi, genel popülasyonda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %21 oranında, istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmıştır (tehlike oranı (HR) 0,79; %95 güven aralığı (GA): 0,68 - 0,92; p = 0,0019). Bu sonuç, son OS analizi sırasında toplanan tüm olayları içeren takip PFS analizi ile (HR 0,85; %95 GA: 0,75 - 0,96; p = 0,007) doğrulanmıştır. Genel popülasyonun genel sağkalım analizi istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (HR 0,94; %95 GA: 0,83-1,05). Diğer taraftan, önceden planlanmış, histolojiye göre yapılan analizler, sadece adenokarsinoma popülasyonunda, tedavi kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı genel sağkalım farklılıkları göstermiştir (Tablo 4).

Tablo 4'te gösterildiği gibi, nintedanibin dosetaksele eklenmesi, adenokarsinoma popülasyonunda, hastalık progresyonu veya ölüm riskinde, %23 oranında, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır (HR 0,77; %95 GA: 0,62-0,96). Bu gözlemlerle uyumlu olarak, hastalık kontrolü ve tümör boyutunda değişiklik gibi ilgili çalışma sonlanımları anlamlı iyileşmeleri göstermiştir.

Tablo 4: LUME-Lung 1 çalışmasında adenokarsinom tümör histolojisi olan hastalarda etkililik sonuçları

	Vargatef + Dosetaksel	Plasebo + Dosetaksel
Progresyosuz sağkalım (PFS)* - primer analiz		
Hasta, n	277	285
Ölüm veya progresyon sayısı, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Medyan PFS [ay]	4	2,8
HR (95 % GA)	0,77 (0,62; 0,96)	
Tabakalandırılmış Log-Sıra Testi p-değeri**	0,0193	
Progresyonsuz sağkalım (PFS)*** - takip analizi		
Hasta, n	322	336
Ölüm veya progresyon sayısı, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Medyan PFS [ay]	4,2	2,8
HR (95 % GA)	0,84 (0,71; 1)	
Tabakalandırılmış Log-Sıra Testi p-değeri**	0,0485	
Hastalık kontrolü [%]	60,2	44
Odds oranı (95 % GA) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-değeri ⁺	< 0,0001	
Objektif yanıt [%]	4,7	3,6
Odds oranı (95 % GA) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-değeri ⁺	0,477	
Tümör küçülmesi [%] [°]	-7,76	-0,97
p-değeri [°]	0,0002	
Genel sağkalım (OS)***		
Hasta, n	322	336
Ölüm sayısı, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medyan OS [ay]	12,6	10,3
HR (95 % CI)	0,83 (0,7; 0,99)	
Tabakalandırılmış Log-Sıra Testi p-değeri*	0,0359	

HR: tehlike oranı; GA: güven aralığı

* Primer PFS analizi, genel ITT popülasyonunda Bağımsız Değerlendirme Komitesinin kararlarına göre, 713. PFS olayı gözlemlendiğinde yapılmıştır (adenokarsinoma hastalarında 332 olay).

** Başlangıç ECOG PS (0 veya 1), başlangıçta beyin metastazı (evet veya hayır) ve daha önce bevacizumab ile tedaviye (evet veya hayır) göre tabakalandırılmıştır.

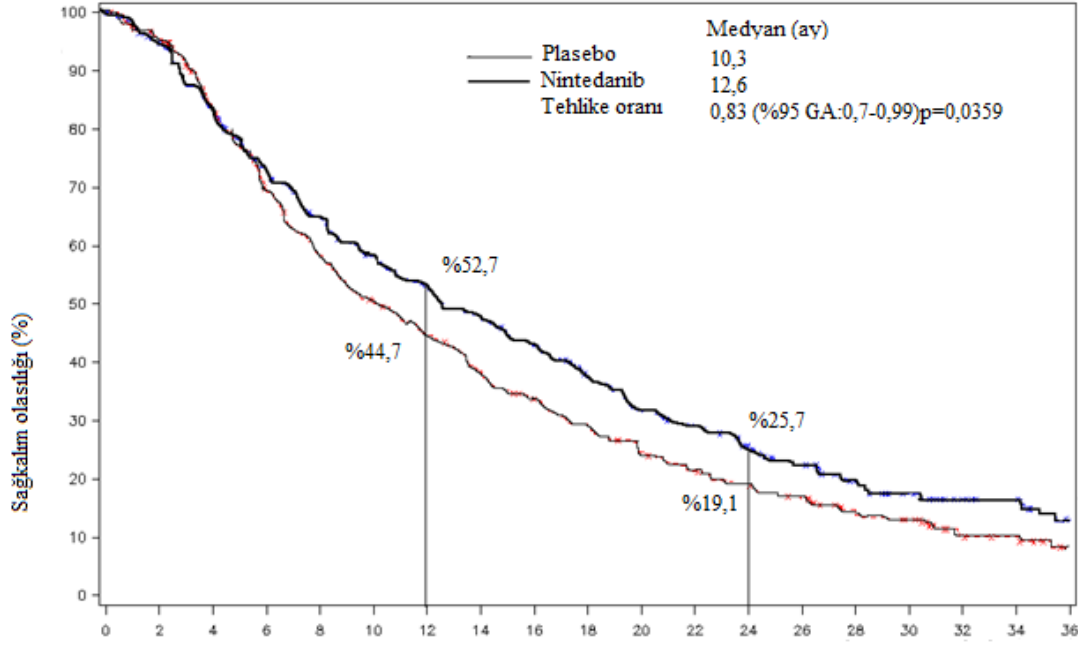
*** Genel ITT popülasyonunda 1121 ölüm vakası gözlemlendiğinde yapılan OS analizi ve takip PFS analizi (adenokarsinoma hastalarında 535 olay)

+ Odd's oranı ve p-değeri, başlangıç ECOG Performans Skoru (0 veya 1) için uyarlanan bir lojistik regresyon modelinden elde edilmiştir.

° Başlangıç ECOG PS (0 veya 1), başlangıç beyin metastazı (evet veya hayır) ve daha önce bevasizumabla tedavi (evet veya hayır) için uyarlanmış ANOVA modelinden elde edilen, başlangıca göre en iyi -% değişimin uyarlanmış ortalaması ve p-değeri.

Adenokarsinomu olan hastalarda nintedanib ve dosetaksel kombinasyonu tedavisi ile genel sağkalım süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme, gösterilmiştir. Ölüm riskinde %17 oranında azalma (HR 0,83, p= 0,0359) ve medyan sağkalım iyileşmesi 2,3 ay (10,3'e karşılık 12,6 ay, Şekil 1) bulunmuştur.

Şekil 1: LUME-Lung 1 çalışmasında adenokarsinom tümör histolojisi olan hastalarda tedavi grubuna göre genel sağkalım süresi Kaplan-Meier eğrisi



Risk altındaki hasta sayısı

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
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

Zaman (ay)

Çalışmaya alındığında özellikle kötü bir tedavi prognozu olan, yani çalışmaya katılmadan önce aldığı birinci basamak tedavi sırasında veya hemen sonrasında progresyon gösteren adenokarsinoma hastaları popülasyonunda, önceden belirlenmiş bir değerlendirme yapılmıştır. Bu popülasyon, çalışmanın başlangıcında progresyon göstermiş olarak tanımlanmış ve birinci basamak seçenek tedavilerinin başlamasından itibaren 9 aydan daha kısa bir süre geçmiş olan adenokarsinom hastalarını kapsamıştır. Bu hastaların nintedanib ve dosetaksel kombinasyonu ile tedavisi, plasebo ve dosetaksel kombinasyonu ile kıyaslandığında, ölüm riskini %25 azaltmıştır (HR 0,75; %95 GA: 0,6 - 0,92; p=0,0073). Medyan sağkalım 3 ay iyileşmiştir (nintedanib: 10,9 ay; plasebo: 7,9 ay). Progresyon göstermiş ve ilk basamak tedaviden itibaren ≥ 9 ay geçtikten sonra çalışmaya dahil edilmiş adenokarsinomlu hastalarda yürütülen bir post-hoc analizde, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (genel sağkalım için HR: 0,89, %95 GA 0,66-1,19).

Tanıda, evre <IIB/IV adenokarsinomlu hasta oranı küçüktür ve tedavi kolları arasında dengelidir - (plasebo: 54 hasta (% 16,1); nintedanib: 50 hasta, (% 15,5)). Bu hastalar için, PFS (progresyonsuz sağkalım) ve genel sağkalım açısından HR değerleri, sırasıyla, 1,24 (%95 GA: 0,68, 2,28) ve 1,09'dur (% 95 GA: 0,7, 1,7). Ancak örneklem boyutu küçüktür, anlamlı hiçbir etkileşme yoktur, güven aralığı geniştir ve genel adenokarsinoma popülasyonunun genel sağkalım tehlike oranını kapsamaktadır.

Yaşam kalitesi

Nintedanib tedavisi, önceden tanımlanmış semptomlar olan öksürük, dispne ve ağrıya kötüleşmeye kadar geçen süreyi anlamlı şekilde değiştirmemiş, ancak, diyare semptom ölçeğinde anlamlı bir kötüleşme ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkilemeksizin, nintedanibin genel tedavi yararı gözlenmiştir.

QT intervali üzerindeki etki

QT/QTc ölçümleri, renal hücreli kanser hastalarında, nintedanib monoterapisine karşılık sunitinib monoterapisini kıyaslayan dedike bir çalışmada kayıt ve analiz edilmiştir. Bu çalışmada, nintedanibin 200 mg tek oral dozları ve ayrıca 15 gün boyunca günde iki kez 200 mg oral çoklu dozları, QTcF aralığını uzatmamıştır. Ancak, dozetaksel ile kombine nintedanib uygulaması için hiçbir kapsamlı QT-çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, küçük hücreli dışı akciğer kanseri için pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında VARGATEF ile yapılan çalışmaların sonuçlarını bildirme zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Nintedanib, tokluk koşullarında yumuşak jelatin kapsül şeklinde oral uygulamadan yaklaşık 2-4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmıştır (aralık 0,5-8 saat). Sağlıklı gönüllülerde 100 mg dozun mutlak biyoyararlanımı %4,69 olmuştur (%90 GA: 3,615 - 6,078). Emilim ve biyoyararlanım, taşıyıcı etkiler ve belirgin ilk geçiş metabolizmasıyla azalır. Doz oransallığı, nintedanib maruziyetinde artışla gösterilmiştir (doz aralığı 50 - 450 mg günde bir kez ve 150 - 300 mg günde iki kez). Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına, en geç, doza başlamanın ilk haftası içinde ulaşılmıştır.

Yemekten sonra alındığında, açlık durumundaki uygulama ile kıyaslandığında, nintedanibe maruziyet yaklaşık %20 artmış (GA: %95,3 - 152,5) ve emilim gecikmiştir (medyan t_{maks} açlıkta: 2 saat; toklukta: 3,98 saat).

Dağılım

Nintedanib, en az bifazik dispozyon kinetiği gösterir. İntravenöz infüzyondan sonra-yüksek bir dağılım hacmi (V_{ss} : 1050 L, %45 gCV) gözlenmiştir.

Nintedanibin *in vitro* olarak insan plazmasında proteinlere bağlanma oranı yüksek olmuştur (bağlanma fraksiyonu %97,8). Serum albümini majör bağlanma proteini olarak kabul edilmektedir. Nintedanib, plazmada tercihli şekilde, 0,869'luk bir kan/plazma oranıyla dağılmaktadır.

Biyotransformasyon

Nintedanibin başlıca metabolik reaksiyonu, esterazlar tarafından hidrolitik kırılmadır ve serbest asit bileşiği olan BIBF 1202 ile sonuçlanır. Daha sonra BIBF 1202, uridin 5'-difosfolukuronosiltransferaz (UGT) enzimleri, yani UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ve UGT 1A10 tarafından BIBF 1202 glukuronide glukuronidlenir.

Nintedanib biyotransformasyonunun sadece küçük bir kısmı, başlıca enzim CYP 3A4 olmak üzere, CYP yolaklarından gerçekleşir. Majör CYP bağımlı metabolit, insan emilim-dağılım-metabolizma-atılım çalışmasında plazmada saptanamamıştır. *In vitro* koşullarda, CYP'ye bağımlı metabolizma yaklaşık %5'e karşılık gelirken esterle kırılma yaklaşık %25'e karşılık gelmektedir.

Prelinik *in vivo* deneylerde BIBF 1202, maddenin hedef reseptörlerindeki aktivitesine rağmen, etkililik göstermemiştir.

Eliminasyon

İntravenöz infüzyondan sonra toplam plazma klerensi yüksektir (CL: 1390 mL/dk, %28,8 gCV). Değişmemiş aktif maddenin 48 saat içindeki üriner atılımı, oral uygulama sonrasında dozun yaklaşık %0,05'i (%31,5 gCV), intravenöz uygulamadan sonra dozun yaklaşık %1,4'üdür (%24,2 gCV); renal klerens 20 ml/dk'dır (%32,6 gCV). ^[14C]Nintedanibin oral uygulamasından sonra, ilaçla ilişkili radyoaktivitenin majör eliminasyon yolu, fekal/safra atılımıdır (dozun %93,4'ü, %2,61 gCV). Renal atılımın toplam klerense katkısı düşüktür (dozun %0,649'u, %26,3 gCV). Genel geri kazanımın, dozun verilmesinden 4 gün sonra tamamlandığı (%90'ın üzerinde) kabul edilir. Nintedanibin terminal yarılanma ömrü 10 ila 15 saat arasında olmuştur (%gCV yaklaşık %50).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Nintedanib farmakokinetiğinin zamana göre doğrusal olduğu kabul edilebilir (yani, tek doz verileri çoklu doz verilerine ekstrapole edilebilir). Çoklu uygulamalara bağlı birikim C_{maks} için 1,04 kat ve EAA_r için 1,38 kat olmuştur. Nintedanib çukur konsantrasyonları bir yıldan daha uzun bir süre stabil kalmıştır.

İlaç-ilaç etkileşmeleri hakkında diğer bilgiler

Metabolizma

Nintedanib ve CYP substratları, CYP inhibitörleri veya CYP indükleyicileri arasında ilaç-ilaç etkileşmeleri beklenmez. Çünkü, prelinik çalışmalarda, nintedanib, BIBF 1202 ve BIBF 1202 glukuronid CYP enzimlerini inhibe etmemiş veya indüklememiş ve ayrıca nintedanib CYP enzimlerince önemli bir miktarda metabolize olmamıştır.

Taşınma

Nintedanib P-gp'nin bir substratıdır. Nintedanibin bu taşıyıcı ile etkileşme potansiyeli için Bölüm 4.5'e bakınız. Nintedanibin, OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 veya MRP-2'nin bir substratı veya inhibitörü olmadığı *in vitro* koşullarda gösterilmiştir. Nintedanib bir BCRP substratı da değildir. Yalnızca, OCT-1, BCRP ve P-gp üzerinde zayıf bir inhibitör potansiyel, *in vitro* koşullarda, gözlenmiştir, bu durumun klinik anlamlılığının düşük olduğu düşünülmüştür. Aynı durum, nintedanibin bir OCT-1 substratı olması için de geçerlidir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Araştırmaya yönelik farmakokinetik advers olay analizlerinde, nintedanibe daha yüksek maruziyet, karaciğer enzimlerindeki artışla ilgili olma eğilimindedir, ancak gastrointestinal advers olaylarla bu ilişki eğilimi yoktur.

Farmakokinetik-etkililik analizleri, klinik sonlanım noktaları için yürütülmemiştir. Lojistik regresyon, nintedanib maruziyeti ve DCE-MRI yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya çıkarmıştır.

Özel popülasyonlarda τ popülasyon farmakokinetiği analizleri

Nintedanibin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı gönüllüler, kanser hastaları ve hedef popülasyon hastalarında benzerdir. Nintedanib maruziyeti, cinsiyetten (vücut ağırlığı düzeltilmiş), hafif ve orta dereceli renal yetmezlikten (kreatinin klerensi ile tahmin edilir), karaciğer metastazından, ECOG performans skorundan, alkol tüketiminden ve P-gp fenotipinden etkilenmemiştir.

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, aşağıda belirtilen yaş, vücut ağırlığı ve ırk faktörlerine bağlı olarak, nintedanib maruziyeti üzerinde orta derecede etkileri işaret etmiştir. Klinik LUME-Lung-1 çalışmasında gözlenen maruziyetteki yüksek bireylerarası değişkenlik nedeniyle, bu etkilerin klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Ancak, bu risk faktörlerinin birkaçını bir arada taşıyan hastalar için yakın izleme önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Yaş

Nintedanibe maruziyet yaşla lineer olarak artmıştır. $EAA_{\tau,ss}$, medyan yaş olan 62 yıla göre, 45 yaşındaki bir hastada %16 azalmış (5. Persentil) ve 76 yaşındaki bir hastada ise %13 artmıştır (95. Persentil). Analizlerde 29-85 yaş arası kapsanmıştır. Popülasyonun yaklaşık %5'i 75 yaşın üzerinde idi.

Pediyatrik popülasyonda çalışma yürütülmemiştir.

Vücut ağırlığı

Vücut ağırlığı ve nintedanibe maruziyet arasında ters bir korelasyon gözlenmiştir. $EAA_{\tau,ss}$, medyan ağırlığı 71,5 kg olan bir hastaya göre, 50 kg'lık bir hastada %25 artmış (5. persentil) ve 100 kg'lık bir hastada %19 azalmıştır (95. persentil).

İrk

Nintedanibe maruziyetin geometrik ortalaması, beyaz ırkla kıyaslandığında, Korelilerde %16-22 daha düşükken, Çinli, Tayvanlı ve Hintli hastalarda %33-50, Japon hastalarda %16 daha yüksek bulunmuştur (vücut ağırlığına göre düzeltilmiş). Maruziyet açısından bireyler arası değişkenliğin yüksek olması nedeniyle, bu etkilerin klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Siyah ırktan bireylere ait veriler çok sınırlıdır, ancak beyaz ırkla aynı aralıktadır.

Karaciğer bozukluğu

Özel olarak tasarlanmış tek doz Faz I çalışmasında ve sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, C_{maks} ve EAA 'na dayalı nintedanib maruziyeti, hafif hepatik yetmezliği (Child Pugh A; sırası ile C_{maks} için %90 GA 1,3 – 3,7 ve EAA için 1,2 – 3,8) olan gönüllülerde 2,2 kat daha yüksektir. Sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, orta dereceli hepatik yetmezliği (Child Pough B) olan gönüllülerde, C_{maks} 'a dayalı maruziyet 7,6 kat (%90 GA 4,4 – 13,2) ve EAA 'a dayalı maruziyet 8,7 kat (%90 GA 5,7 – 13,1) daha yüksektir. Şiddetli hepatik yetmezliği (Child Pough C) olan hastalarda bir çalışma yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel toksikoloji

Sıçan ve farelerdeki tek doz toksisite çalışmaları, nintedanibin akut toksisite potansiyelinin düşük olduğunu göstermiştir. Sıçanlardaki tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarında advers etkiler (Örneğin, epifizyal plakların kalınlaşması, kesici dişlerin lezyonu) çoğunlukla nintedanibin etki mekanizmasıyla (yani, VEGFR-2 inhibisyonu) ilişkilidir. Bu değişiklikler, diğer VEGFR-2 inhibitörlerinden de bilinmektedir ve sınıf etkileri olarak sınıflandırılabilir.

Kemirgen olmayan hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarında, gıda tüketiminde azalma ve vücut ağırlığında azalmanın eşlik ettiği diyare ve kusma gözlenmiştir.

Sıçan, köpek ve Cynomolgus maymunlarında karaciğer enzim artışına dair hiçbir kanıt bulunmamıştır. Diyare gibi ciddi advers etkilere bağlı olmayan hafif karaciğer enzim artışları sadece Rhesus maymunlarında gözlenmiştir.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda yapılan bir erkek fertilité ve implantasyon erken embriyonik gelişim çalışmasında erkek üreme sistemi ve erkek fertilitesi üzerinde bir etki ortaya çıkarmamıştır.

Sıçanlarda, günde iki kez 200 mg. olan maksimum önerilen insan dozu (MRHD) ile elde edilen maruziyetin altındaki maruziyet düzeylerinde, embriyofötal letalite ve teratojenik etkiler gözlenmiştir. Ayrıca terapötik dozun altındaki maruziyet düzeylerinde aksiyal iskelet gelişimi ve büyük arterlerin gelişimi üzerine de etkiler kaydedilmiştir.

Tavşanlarda, maksimum önerilen insan dozundan yaklaşık 8 kat daha yüksek maruziyet düzeylerinde embriyofötal letalite gözlenmiştir. MRHD değerinden 4 kat yüksek maruziyet düzeylerinde, aortik arklarda, kalp ile birlikte ve ürogenital sistem üzerinde ve MRHD değerinden 3 kat daha yüksek bir maruziyet düzeyinde aksiyal iskeletin embriyofetal gelişimi üzerinde teratojenik etkiler kaydedilmiştir.

Sıçanlarda, radyoaktif işaretli nintedanib ve/veya metabolitlerinin küçük miktarları süte salgılanmıştır (uygulanan dozun \leq %0,5'i).

Genotoksisite çalışmaları, nintedanib için hiçbir mutajenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Orta zincirli trigliseridler

Katı yağ

Soya lesitini (E322)

Kapsül kabuğu

Jelatin (domuz derisi kaynaklı)

Gliserol (%85)

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

Siyah baskı mürekkebi

Şellak

Siyah demir oksit (E172)

Propilen glikol (E1520)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 10 kapsülü içeren alüminyum/alüminyum blisterler, 60 veya 120 kapsül içeren ambalajlarda piyasaya sunulur.

Tüm ambalaj boyutları piyasada olmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Atık Yönetimi Yönetmeliği” hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.
Nidakule Levent No: 7/9 Kat: 15
34394 Şişli / İstanbul
Tel: (0 212) 329 1100
Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/ 442

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ