

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Puqod 100 mg měkké tobolky
Puqod 150 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Puqod 100 mg měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 100 mg nintedanibu.

Puqod 150 mg měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 150 mg nintedanibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka).

Puqod 100 mg měkké tobolky

Broskvově zbarvené, neprůhledné, oválné měkké tobolky obsahující žlutou viskózní suspenzi, s červeným potiskem „NT 100“, přibližně 16 mm dlouhé.

Puqod 150 mg měkké tobolky

Hnědé, neprůhledné, oválné měkké tobolky obsahující žlutou viskózní suspenzi, s černým potiskem „NT 150“, přibližně 17 mm dlouhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Puqod je indikován k léčbě dospělých s idiopatickou plicní fibrózou (IPF).

Puqod je také indikován k léčbě dospělých s jinými chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními onemocněními (*interstitial lung diseases*, ILD) s progresivním fenotypem (viz bod 5.1).

Puqod je indikován k léčbě dospělých se systémovou sklerodermií s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (*systemic sclerosis associated interstitial lung disease*, SSc-ILD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou onemocnění, k jejichž léčbě je přípravek Puqod schválen.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je 150 mg nintedanibu dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin. Dávku

100 mg dvakrát denně je doporučeno používat pouze u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg dvakrát denně.

Jestliže dojde k vynechání dávky, je třeba podávání obnovit podáním doporučené dávky v následujícím plánovaném termínu. Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient nesmí užít dodatečnou dávku. Doporučená maximální denní dávka 300 mg nesmí být překročena.

Úprava dávky

Kromě případné symptomatické léčby může zvládnutí nežádoucích účinků přípravku Puqod (viz body 4.4 a 4.8) zahrnovat snížení dávky a dočasné přerušení podávání do doby, než příslušný nežádoucí účinek odezní do té míry, že lze pokračovat v léčbě. V léčbě přípravkem Puqod lze pokračovat podáváním plné dávky (150 mg dvakrát denně u dospělých pacientů) nebo snížené dávky (100 mg dvakrát denně u dospělých pacientů). Pokud dospělý pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denně, léčbu přípravkem Puqod je třeba ukončit.

Pokud průjem, nauzea a/nebo zvracení přetrvávají navzdory náležité podpůrné léčbě (včetně antiemetické léčby), může být nezbytné snížit dávku nebo přerušit léčbu. Léčbu je možné znovu zahájit podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně u dospělých pacientů) nebo plné dávky (150 mg dvakrát denně u dospělých pacientů). V případě přetrvávajícího těžkého průjmu, nauzey a/nebo zvracení navzdory symptomatické léčbě má být léčba přípravkem Puqod ukončena (viz bod 4.4).

V případě přerušení z důvodu zvýšených hladin aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) $> 3 \times$ horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) lze při návratu hladin aminotransferáz na výchozí hodnoty obnovit léčbu přípravkem Puqod podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně u dospělých pacientů) a dávku následně zvýšit na plnou výši (150 mg dvakrát denně u dospělých pacientů) (viz body 4.4 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů nebyly zjištěny rozdíly v bezpečnosti a účinnosti. U starších pacientů není třeba dávku *a priori* upravovat. U pacientů ve věku ≥ 75 let existuje větší pravděpodobnost, že ke zvládnutí nežádoucích účinků bude třeba dávku snížit (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat zahajovací úvodní dávku. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) studována.

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) je doporučená dávka přípravku Puqod 100 mg dvakrát denně v rozmezí přibližně 12 hodin. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) je třeba jako nástroj ke zvládnutí nežádoucích účinků zvážit přerušení nebo ukončení léčby. Bezpečnost a účinnost nintedanibu nebyly studovány u pacientů s poruchou funkce jater klasifikovanou jako třída B a C podle Childa a Pugh. Léčba pacientů se středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) nebo těžkou (třída C podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater přípravkem Puqod se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Nintedanib se nemá používat u dětí (viz body 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Přípravek Puqod je určen k perorálnímu podání. Tobolky je třeba užívat s jídlem, spolknout celé s vodou a nežvýkat.

Tobolka se nesmí otevírat ani drtit, aby se zabránilo neúmyslné expozici osob, které s tobolekami nakládají (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální poruchy

Průjem

Průjem byl v klinických hodnoceních (viz bod 5.1) nejčastějším hlášeným gastrointestinálním nežádoucím účinkem (viz bod 4.8). U většiny pacientů se jednalo o nežádoucí účinek lehké až střední intenzity a objevoval se během prvních 3 měsíců léčby.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné případy průjmu vedoucí k dehydrataci a poruchám rovnováhy elektrolytů. Pacienty je třeba při prvních známkách léčit adekvátní hydratací a antidiaroeiky, např. loperamidem, přičemž může být nutné snížit dávku nebo přerušit léčbu. V léčbě přípravkem Puqod lze pokračovat podáváním snížené dávky nebo plné dávky (viz bod 4.2 Úprava dávky). Pokud těžký průjem přetrvává navzdory symptomatické léčbě, je třeba léčbu přípravkem Puqod ukončit.

Nauzea a zvracení

Nauzea a zvracení byly často hlášenými gastrointestinálními nežádoucími účinky (viz bod 4.8). U většiny pacientů byly nauzea a zvracení lehké až střední intenzity. V klinických hodnoceních vedla nauzea k ukončení podávání přípravku Puqod až u 2,1 % pacientů a zvracení vedlo k ukončení podávání přípravku Puqod až u 1,4 % pacientů.

Pokud potíže přetrvávají i přes odpovídající podpůrnou péči (včetně antiemetické léčby), může být nutné snížit dávku nebo léčbu přerušit. V léčbě lze pokračovat podáváním snížené dávky nebo plné dávky (viz bod 4.2 Úprava dávky). Pokud závažné příznaky přetrvávají, je třeba léčbu přípravkem Puqod ukončit.

Funkce jater

Bezpečnost a účinnost nintedanibu nebyly studovány u pacientů se středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) nebo těžkou (třída C podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater. Léčba přípravkem Puqod se proto u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2). Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater může zvýšit riziko nežádoucích účinků (třída A podle Childa a Pugh). U dospělých pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) se doporučuje léčba sníženou dávkou přípravku Puqod (viz body 4.2 a 5.2).

Při léčbě nintedanibem byly pozorovány případy lékem indukovaného poškození jater včetně závažného poškození jater s fatálními následky. K většině jaterních příhod došlo během prvních tří měsíců léčby. Hladiny jaterních aminotransferáz a bilirubinu je tedy třeba vyšetřit před zahájením léčby a během prvního měsíce léčby přípravkem Puqod. Pacienti mají pak být monitorováni v pravidelných intervalech během následujících dvou měsíců léčby a pravidelně poté (např. při každé kontrole pacienta) nebo dle klinické indikace.

Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza v krvi (ALKP), gamaglutamyltransferáza (GGT), viz bod 4.8) a bilirubinu bylo ve většině případů po snížení dávky nebo přerušení podávání přípravku reverzibilní. Jsou-li zjištěny zvýšené hladiny aminotransferáz (AST nebo ALT) $> 3 \times \text{ULN}$, doporučuje se snížit dávku nebo přerušit léčbu přípravkem Puqod a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Při návratu hladin aminotransferáz na výchozí hodnotu lze v léčbě přípravkem Puqod pokračovat podáváním plné dávky nebo léčbu obnovit podáváním snížené dávky, kterou lze následně zvýšit na plnou výši (viz bod 4.2 Úprava dávky). Pokud se kterékoli zvýšení hodnot jaterních testů pojí s klinickými známkami nebo příznaky poškození jater, např. žloutenkou, je třeba léčbu přípravkem Puqod trvale ukončit. Je nutné vyšetřit jiné možné příčiny zvýšení hladin jaterních enzymů.

Dospělí pacienti s nízkou tělesnou hmotností ($< 65 \text{ kg}$), asijská populace a ženy jsou vystaveni vyššímu

riziku zvýšení hladin jaterních enzymů. Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem pacientů, což může také vést ke zvýšenému riziku rozvoje vyšších hladin jaterních enzymů (viz bod 5.2). Doporučuje se pečlivě sledovat pacienty s těmito rizikovými faktory.

Funkce ledvin

Po podání nintedanibu byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin / renálního selhání, v některých případech s fatálními následky (viz bod 4.8).

Během léčby nintedanibem je třeba pacienty sledovat a zvláštní pozornost přitom věnovat pacientům vykazujícím rizikové faktory pro poruchu funkce ledvin / renální selhání. Pokud dojde k poruše funkce ledvin / renálnímu selhání, je třeba zvážit úpravu léčby (viz bod 4.2 Úprava dávky).

Krvácení

Inhibice receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení.

Pacienti se známým rizikem krvácení, včetně pacientů s dědičnou predispozicí ke krvácení nebo pacientů, kterým byly podávány plné dávky antikoagulační léčby, nebyli do klinických hodnocení zařazeni. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nezávažné a závažné krvácivé příhody, z nichž některé byly fatální (bez ohledu na to, zda pacienti užívali nebo neužívali antikoagulantia nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení). Tyto pacienty lze proto přípravkem Puqod léčit pouze tehdy, jestliže předpokládaný přínos převažuje nad možným rizikem.

Arteriální tromboembolické příhody

Pacienti s nedávnou anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody byli z klinických hodnocení vyloučeni. V klinických hodnoceních s dospělými pacienty byly arteriální tromboembolické příhody hlášeny s nízkou četností (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 2,5 % u nintedanibu versus 0,7 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 0,9 % u nintedanibu versus 0,9 % u placeba, v klinickém hodnocení SENCIS o 0,7 % u nintedanibu versus 0,7 % u placeba). V klinických hodnoceních INPULSIS došlo ve skupině s nintedanibem k infarktu myokardu u vyššího procenta pacientů (1,6 %) v porovnání se skupinou s placebem (0,5 %), zatímco nežádoucí příhody odrážející ischemickou chorobu srdeční byly mezi skupinami s nintedanibem a placebem vyrovnané. V klinickém hodnocení INBUILD byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí: 0,9 % u nintedanibu versus 0,9 % u placeba. V klinickém hodnocení SENCIS byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí ve skupině s placebem (0,7 %), nebyl ale pozorován ve skupině s nintedanibem.

Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, včetně pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji známek nebo příznaků akutní ischemie myokardu, je třeba zvážit přerušení léčby.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, je třeba před zahájením užívání přípravku Puqod toto riziko pečlivě zvážit.

Venózní tromboembolie

V klinických hodnoceních nebylo u pacientů léčených nintedanibem zjištěno žádné zvýšení rizika venózní tromboembolie. Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu se u pacientů může zvýšit riziko tromboembolických příhod.

Gastrointestinální perforace a ischemická kolitida

V klinických hodnoceních u dospělých pacientů byla frekvence pacientů s perforací v obou léčebných skupinách až 0,3 %. Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu mohou mít pacienti zvýšené riziko gastrointestinálních perforací. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy gastrointestinálních perforací a ischemické kolitidy, z nichž některé byly fatální. Zvláštní péče je zapotřebí při léčbě pacientů po předchozí operaci břicha, s předchozí anamnézou peptických vředů, divertikulárního onemocnění nebo souběžného podávání kortikosteroidů či nesteroidních antiflogistik (NSAID). Léčbu přípravkem Puqod je možné zahájit nejdříve 4 týdny po operaci břicha. U pacientů, u nichž dojde ke gastrointestinální perforaci nebo ischemické kolitidě, je třeba léčbu přípravkem Puqod trvale ukončit.

Výjimečně lze přípravek Puqod znovu nasadit po úplném odeznění ischemické kolitidy a pečlivém zhodnocení stavu pacienta a jiných rizikových faktorů.

Nefrotická proteinurie a trombotická mikroangiopatie

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů nefrotické proteinurie, a to s poruchou funkce ledvin či bez ní. Histologické nálezy v jednotlivých případech odpovídaly glomerulární mikroangiopatii s renálními tromby nebo bez nich. Po vysazení nintedanibu bylo pozorováno vymizení příznaků, v některých případech s reziduální proteinurií. U pacientů, u nichž se vyvinou známky či příznaky nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušení léčby.

Inhibitory dráhy VEGF jsou spojovány s trombotickou mikroangiopatií (TMA), což se týká i velmi malého počtu případů hlášených u nintedanibu. Pokud jsou u pacienta léčeného nintedanibem zjištěny laboratorní nebo klinické nálezy poukazující na TMA, je třeba léčbu nintedanibem ukončit a provést důkladné vyšetření na přítomnost TMA.

Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES)

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES).

PRES je neurologické onemocnění (potvrzené zobrazením magnetickou rezonancí), které se může projevat bolestí hlavy, hypertenzí, poruchami zraku, záchvaty (křečemi), letargií, zmateností a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami a může být fatální. PRES byl hlášen u dalších inhibitorů VEGF. Při podezření na PRES musí být léčba nintedanibem ukončena. Zkušenosti s opětovným zahájením léčby nintedanibem u pacientů s předchozím výskytem PRES nejsou k dispozici, a proto má být znovuzahájení léčby ponecháno na rozhodnutí lékaře.

Hypertenze

Podávání přípravku Puqod může zvýšit krevní tlak. Pravidelně a dle klinické indikace je třeba měřit systémový krevní tlak.

Plicní hypertenze

Údaje o použití nintedanibu u pacientů s plicní hypertenzí jsou omezené.

Pacienti s významnou plicní hypertenzí (srdeční index ≤ 2 l/min/m² nebo parenterálně podávaný epoprostenol/treprostnil nebo významné pravostranné srdeční selhání) byli z klinických hodnocení INBUILD a SENCIS vyloučeni.

Přípravek Puqod nemají užívat pacienti s těžkou plicní hypertenzí. U pacientů s lehkou až středně těžkou plicní hypertenzí se doporučuje pečlivé sledování.

Komplikace při hojení ran

V klinických hodnoceních nebyla zjištěna zvýšená frekvence narušeného hojení ran. Na základě mechanismu účinku může nintedanib narušit hojení ran. Nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly specificky účinek nintedanibu na hojení ran. Léčbu přípravkem Puqod je proto možné zahájit nebo – v případě perioperačního přerušení – obnovit pouze na základě klinického zhodnocení adekvátního hojení ran.

Souběžné podávání s pirfenidonem

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla u pacientů s IPF zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem. Na základě těchto výsledků nebyl při souběžném podávání zjištěn žádný průkaz relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi nintedanibem a pirfenidonem (viz bod 5.2).

S ohledem na podobnost bezpečnostních profilů obou léčivých přípravků lze očekávat aditivní nežádoucí účinky včetně gastrointestinálních a jaterních nežádoucích účinků. Poměr přínosu a rizika nebyl u souběžné léčby s pirfenidonem stanoven.

Účinek na QT interval

V programu klinického hodnocení nebylo prokázáno prodloužení QT intervalu nintedanibem (bod 5.1). Vzhledem k tomu, že u některých jiných inhibitorů tyrozinkinázy byl účinek na QT prokázán, je třeba opatrnosti, pokud je nintedanib podáván pacientům, u nichž by mohlo dojít k prodloužení QTc.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Glykoprotein P (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (viz bod 5.2). Ve specifické lékové interakční studii došlo při souběžném podávání se silným inhibitorem P-gp ketokonazolem ke zvýšení expozice nintedanibu 1,61krát na základě AUC a 1,83krát na základě c_{max} . V lékové interakční studii se silným induktorem P-gp rifampicinem došlo při souběžném podávání s rifampicinem v porovnání s podáváním samotného nintedanibu k poklesu expozice nintedanibu na 50,3 % na základě AUC a na 60,3 % na základě C_{max} . Při souběžném podávání s nintedanibem mohou silné inhibitory P-gp (např. ketokonazol, erythromycin nebo cyklosporin) zvýšit expozici nintedanibu. V takových případech je třeba pečlivě sledovat, zda pacienti nintedanib snášejí. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby nintedanibem (viz bod 4.2).

Silné induktory P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Je třeba zvážit výběr alternativního souběžně podávaného léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat P-gp.

Enzymy cytochromu (CYP)

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře. V předklinických studiích nintedanib a jeho metabolity, volná kyselá frakce BIBF 1202 a její glukuronid BIBF 1202, neinhibovaly ani neindukovaly enzymy CYP (viz bod 5.2). Pravděpodobnost lékových interakcí s nintedanibem na základě CYP metabolismu je proto považována za nízkou.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Souběžné podávání nintedanibu s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky nezměnilo ve významné míře farmakokinetiku perorálně podávané antikoncepce (viz bod 5.2).

Souběžné podávání nintedanibu s bosentanem nijak nezměnilo farmakokinetiku nintedanibu (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Nintedanib může poškozovat lidský plod (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby se v době, kdy jsou léčeny přípravkem Puqod, vyhnuly otěhotnění a aby používaly vysoce účinné metody antikoncepce při zahájení léčby, během léčby a ještě nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Puqod. Nintedanib nemá významný vliv na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu (viz bod 5.2). Účinnost perorálně podávaných antikoncepčních přípravků může být snížena zvracením a/nebo průjmem či jinými stavy, které ovlivňují absorpci. Ženy, které užívají perorálně podávané hormonální antikoncepční přípravky a u nichž se zmíněné stavy objevily, je třeba poučit, aby používaly alternativní vysoce účinné antikoncepční prostředky.

Těhotenství

Údaje o podávání nintedanibu těhotným ženám nejsou k dispozici, ale předklinické studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu této léčivé látky (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že nintedanib může poškozovat také lidský plod, nesmí se během těhotenství použít (viz bod 4.3), a před zahájením léčby přípravkem Puqod a v jejím průběhu je nutné podle potřeby provádět těhotenské testy.

Pacientky je třeba poučit, aby v případě, že během léčby přípravkem Puqod otěhotní, informovaly svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže pacientka v průběhu léčby přípravkem Puqod otěhotní, léčba se musí přerušit a pacientka musí být informována o potenciálním nebezpečí pro plod.

Kojení

Informace o vylučování nintedanibu a jeho metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici. Předklinické studie prokázaly, že se do mléka kojících samic potkanů vylučují malá množství nintedanibu

a jeho metabolitů ($\leq 0,5$ % podané dávky). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby tímto léčivým přípravkem přerušeno.

Fertilita

Předklinické zkoumání nepotvrdilo negativní vliv na fertilitu samců (viz bod 5.3). Studie subchronické a chronické toxicity neposkytly při systémové expozici srovnatelné s maximální doporučenou dávkou pro člověka 150 mg dvakrát denně žádné důkazy o negativním vlivu na fertilitu samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Puğod má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby byli v průběhu léčby nintedanibem při řízení a obsluze strojů opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s použitím nintedanibu byly v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh průjem, nauzea a zvracení, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti a zvýšení hladin jaterních enzymů.

Informace k léčbě vybraných nežádoucích účinků viz bod 4.4.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 poskytuje souhrn nežádoucích účinků přípravku podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a kategorie frekvence za použití této konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Souhrn nežádoucích účinků dle kategorie frekvence

Frekvence			
Třídy orgánových systémů preferovaný termín	Idiopatická plicní fibróza	Jiné chronické fibrotizujícíILD s progresivním fenotypem	Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním
Poruchy krve a lymfatického systému			
Trombocytopenie	méně časté	Méně časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená tělesná hmotnost	Časté	Časté	Časté
Snížená chuť k jídlu	Časté	Velmi časté	Časté
Dehydratace	Méně časté	Méně časté	Není známo
Srdeční poruchy			
Infarkt myokardu	Méně časté	Méně časté	Není známo
Cévní poruchy			
Krvácení (viz bod 4.4)	Časté	Časté	Časté
Hypertenze	Méně časté	Časté	Časté
Aneurysmata a arteriální disekce	není známo	není známo	není známo
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté	velmi časté	Velmi časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvracení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Méně časté	Není známo

Frekvence			
Třídy orgánových systémů preferovaný termín	Idiopatická plicní fibróza	Jiné chronické fibrotizujícíILD s progresivním fenotypem	Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním
Kolitida	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest			
Lékem indukované poškození jater	méně časté	Časté	Méně časté
Zvýšené hladiny jaterních enzymů	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT)	Časté	Velmi časté	Časté
Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy (AST)	Časté	Časté	Časté
Zvýšené hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT)	časté	Časté	Časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté	Méně časté	Není známo
Zvýšené hladiny alkalické fosfatázy (ALKP) v krvi	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka	časté	časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Alopecie	Méně časté	Méně časté	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest			
Renální selhání (viz bod 4.4)	Není známo	Není známo	Méně časté
Proteinurie	Méně časté	Méně časté	Není známo
Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté
Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie	Není známo	Není známo	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Průjem

V klinických hodnoceních (viz bod 5.1) byl průjem nejčastěji hlášeným gastrointestinálním nežádoucím účinkem. U většiny pacientů byl tento nežádoucí účinek lehký až středně těžký. Více než dvě třetiny pacientů s průjemem hlásily jeho první nástup již během prvních tří měsíců léčby. U většiny pacientů byly tyto příhody zvládnuty protiprůjmovou léčbou, snížením dávky nebo přerušением léčby (viz bod 4.4). Přehled příhod průjmu hlášených v klinických hodnoceních je uveden v tabulce 2:

Tabulka 2: Průjem v klinických hodnoceních během 52 týdnů

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Průjem	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Těžký průjem	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Průjem vedoucí ke snížení dávky nintedanibu	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Průjem vedoucí k ukončení podávání nintedanibu	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

V klinických hodnoceních INPULSIS byly zvýšené hladiny jaterních enzymů (viz bod 4.4) hlášeny u 13,6 % pacientů léčených nintedanibem oproti 2,6 % pacientů užívajících placebo. V klinickém hodnocení INBUILD byly zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášeny u 22,6 % pacientů léčených nintedanibem oproti 5,7 % pacientů užívajících placebo. V klinickém hodnocení SENSCIS byly zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášeny u 13,2 % pacientů léčených nintedanibem oproti 3,1 % pacientů užívajících placebo. Zvýšené hladiny jaterních enzymů byly reverzibilní a nesouvisely s klinicky prokázanou chorobou jater.

Další informace ke zvláštním populacím, doporučeným opatřením a úpravám dávek v případě průjmu a zvýšených hladin jaterních enzymů jsou uvedeny také v bodech 4.4, respektive 4.2.

Krvácení

V klinických hodnoceních byla frekvence pacientů, u nichž se vyskytlo krvácení, o něco vyšší u pacientů léčených nintedanibem, nebo byla v obou léčebných ramenech srovnatelná (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 10,3 % u nintedanibu versus 7,8 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 11,1 % u nintedanibu versus 12,7 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSCIS o 11,1 % u nintedanibu versus 8,3 % u placeba). Nejčastější hlášenou krvácivou příhodou byla nezávažná epistaxe. Závažné krvácivé příhody se vyskytly s nízkou frekvencí ve 2 léčebných skupinách (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 1,3 % u nintedanibu versus 1,4 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 0,9 % u nintedanibu versus 1,5 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSCIS o 1,4 % u nintedanibu versus 0,7 % u placeba).

Krvácivé příhody po uvedení přípravku na trh zahrnují mimo jiné krvácení v gastrointestinálním, respiračním a centrálním nervovém systému, přičemž nejvyšší frekvence byla u krvácení v gastrointestinálním systému (viz bod 4.4).

Proteinurie

V klinických hodnoceních byla frekvence pacientů, u nichž se vyskytla proteinurie, nízká a v obou léčebných ramenech srovnatelná (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 0,8 % u nintedanibu versus 0,5 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 1,5 % u nintedanibu versus 1,8 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSCIS o 1,0 % u nintedanibu versus 0,0 % u placeba). Nefrotický syndrom nebyl v klinických hodnoceních hlášen. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů nefrotické proteinurie, a to s poruchou funkce ledvin či bez ní. Histologické nálezy v jednotlivých případech odpovídaly glomerulární mikroangiopatii s renálními tromby nebo bez nich. Po vysazení nintedanibu bylo pozorováno vymizení příznaků, v některých případech s reziduální proteinurií. U pacientů, u nichž se vyvinou známky nebo příznaky nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušeni léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

O bezpečnosti nintedanibu u pediatrických pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje. Celkem 39 pacientů ve věku od 6 do 17 let bylo léčeno v randomizovaném, dvojitě zaslepeném a placebem kontrolovaném klinickém hodnocení trvajícím 24 týdnů; poté následovala nezaslepená léčba nintedanibem s různým trváním (viz bod 5.1). V souladu s bezpečnostním profilem zjištěným u dospělých pacientů s IPF, jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem a SSc-ILD byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u nintedanibu během placebem kontrolovaného období průjem (38,5 %), zvracení (26,9 %), nauzea (19,2 %), bolest břicha (19,2 %) a bolest hlavy (11,5 %).

Hepatobiliární poruchy hlášené u nintedanibu během placebem kontrolovaného období byly poškození jater (3,8 %) a zvýšené jaterní testy (3,8 %). Vzhledem k omezeným údajům není jisté, zda je riziko lékového poškození jater podobné u dětí jako u dospělých (viz bod 4.4).

Na základě předklinických nálezů byly v pediatrickém klinickém hodnocení jako potenciální rizika monitorovány kosti, růst a vývoj zubů (viz bod 5.3). Potenciální vliv na růst a vývoj zubů není známý (viz bod 5.1).

Dlouhodobé bezpečnostní údaje u pediatrických pacientů nejsou k dispozici. Existují nejistoty týkající se potenciálního vlivu na růst, vývoj zubů, pubertu a riziko poškození jater.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Pro předávkování nintedanibem neexistuje specifické antidotum ani léčba. U dvou pacientů v onkologickém programu došlo k předávkování maximální dávkou 600 mg dvakrát denně po dobu až osmi dnů. Zjištěné nežádoucí účinky byly v souladu se známým bezpečnostním profilem nintedanibu, tedy zvýšené hladiny jaterních enzymů a gastrointestinální příznaky. U obou pacientů tyto nežádoucí účinky odezněly. V klinických hodnoceních INPULSIS byl jeden pacient neúmyslně vystaven dávce 600 mg denně po celkovou dobu 21 dní. V době nesprávného dávkování se vyskytla a odezněla nezávažná nežádoucí příhoda (nazofaryngitida); žádné další příhody hlášeny nebyly. V případě předávkování je třeba přerušit léčbu a zahájit odpovídající obecná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX09

Mechanismus účinku

Nintedanib je malomolekulární inhibitor tyrozinkináz, včetně receptorů destičkového růstového faktoru (PDGFR) α a β , receptoru fibroblastového růstového faktoru (FGFR) 1–3 a VEGFR 1–3. Kromě toho nintedanib inhibuje Lck (tyrozinkinázu specifickou pro lymfocyty), Lyn (tyrozinkinázu lyn), Src (protoonkogen tyrozinkinázu src) a CSF1R (receptor kolonie stimulujícího faktoru 1) kinázy. Nintedanib se kompetitivně váže na adenosintrifosátovou (ATP) vazebnou kapsu těchto kináz a blokuje intracelulární signální kaskády, u nichž se prokázalo, že se podílejí na patogenezi remodelace fibrotické tkáně u intersticiálních plicních onemocnění.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích *in vitro* s humánními buňkami bylo prokázáno, že nintedanib inhibuje procesy, u nichž se předpokládá, že se podílejí na iniciaci patogeneze fibrózy, uvolňování profibrotických mediátorů z monocytoidních buněk periferní krve a polarizaci makrofágů na alternativně aktivované makrofágy. Bylo rovněž prokázáno, že nintedanib inhibuje základní procesy orgánové fibrózy, proliferaci a migraci fibroblastů a jejich transformaci na aktivní fenotyp myofibroblastů a sekreci extracelulární matrix. Ve studiích na zvířatech vycházejících z řady různých modelů IPF, SSc/SSc-ILD, revmatoidní artritidy s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (*Rheumatoid Arthritis-associated-(RA)-ILD*) a dalších orgánových fibróz bylo prokázáno, že nintedanib má protizánětlivé a antifibrotické účinky v plicích, kůži, srdci, ledvinách a játrech. Kromě toho vykazoval nintedanib vaskulární aktivitu.

Redukoval apoptózu buněk endotelu kožních kapilár a zmírňoval remodelaci plicních cév snížením proliferace buněk hladkého svalstva cév, tloušťky stěny plicních cév a procentuálního podílu okludovaných plicních cév.

Klinická účinnost a bezpečnost

Idiopatická plicní fibróza (IPF)

Klinická účinnost nintedanibu byla hodnocena u pacientů s IPF ve dvou randomizovaných, dvojité zasklepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III se stejným uspořádáním (INPULSIS-1 (1199.32) a INPULSIS-2 (1199.34)). Pacienti s výchozí hodnotou FVC < 50 % náležité hodnoty (n.h.) nebo s výchozí difúzní kapacitou pro oxid uhelnatý (DLCO, korigovaná na koncentraci hemoglobinu) < 30 % n.h. byli z klinických hodnocení vyloučeni. Pacienti byli randomizováni v poměru 3 : 2 k léčbě nintedanibem v dávce 150 mg nebo placebem dvakrát denně po dobu 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu usilovné vitální kapacity (*forced vital capacity*, FVC). Klíčovými sekundárními cílovými parametry byla změna kvality života oproti výchozí hodnotě celkového skóre hodnocená v 52. týdnu pomocí dotazníku SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) a doba do první akutní exacerbace IPF.

Roční míra poklesu FVC

Roční míra poklesu FVC (v ml) byla významně snížena u pacientů, kteří byli léčeni nintedanibem, ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo. Výsledný léčebný účinek byl v obou klinických hodnoceních konzistentní. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 3.

Tabulka 3: Roční míra poklesu FVC (ml) v klinických hodnoceních INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet pacientů, jejichž data byla použita k analýze	204	309	219	329	423	638
Míra ¹ (SE) poklesu FVC během 52 týdnů	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Porovnání s placebem						
Rozdíl ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-hodnota		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

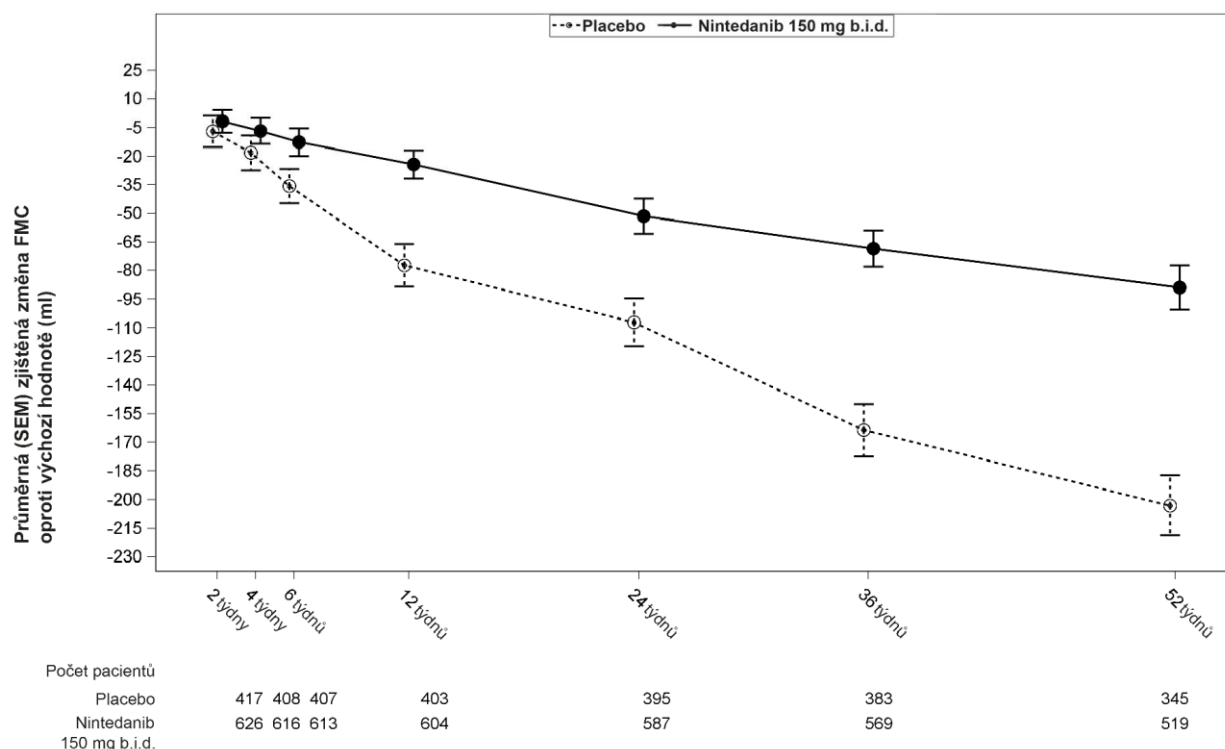
¹Odhad na základě modelu regrese s náhodnými koeficienty.

CI: interval spolehlivosti

V analýze senzitivity, která předpokládá, že u pacientů s chybějícími údaji v 52. týdnu je pokles FVC po posledním měření, jehož výsledek je znám, stejný jako u všech pacientů na placebo, byl upravený rozdíl v roční míře poklesu FVC mezi nintedanibem a placebem 113,9 ml/rok (95% CI: 69,2; 158,5) ve studii INPULSIS-1 a 83,3 ml/rok (95% CI: 37,6; 129,0) ve studii INPULSIS-2.

Vývoj změny oproti výchozí hodnotě v čase u obou léčebných skupin ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 (souhrnná analýza dat) je znázorněn na obr. 1.

Obrázek 1: Průměr (SEM) pozorované změny FVC oproti výchozí hodnotě (ml) v čase, studie INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnně



b.i.d. = dvakrát denně

Analýza dat pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC)

V obou klinických hodnoceních INPULSIS byl podíl pacientů reagujících na léčbu z pohledu FVC, kteří jsou definováni jako pacienti s maximálním absolutním poklesem FVC do výše 5 % n.h. (prahová hodnota signalizující zvýšené riziko mortality u IPF), významně vyšší ve skupině s nintedanibem než s placebem. Podobné výsledky byly zjištěny v analýzách s využitím konzervativní prahové hodnoty 10 %. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 4.

Tabulka 4: Podíl pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC) v 52. týdnu léčby v klinických hodnoceních INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet pacientů, jejichž data byla použita k analýze	204	309	219	329	423	638
Prahová hodnota 5 %						
Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC ¹⁾)	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
Porovnání s placebem						
Poměr šancí		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-hodnota ²		0,0010		0,0011		< <0,0001
Prahová hodnota 10 %						
Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC ¹)	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Porovnání s placebem						
Poměr šancí		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-hodnota ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti, u nichž nedošlo k absolutnímu poklesu FVC v % n.h. většímu než 5 % nebo 10 %, v závislosti na prahu, u nichž je k dispozici hodnocení FVC v 52. týdnu.

²Na základě logistické regrese.

Doba do progresu (absolutní pokles FVC v % n.h. \geq 10 % nebo úmrtí)

V obou klinických hodnoceních INPULSIS bylo riziko progresu statisticky významně nižší u pacientů léčených nintedanibem než u pacientů na placebo. V souhrnné analýze bylo HR 0,60, což představuje 40% snížení rizika progresu u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s pacienty na placebo.

Tabulka 5: Počet pacientů, u nichž během 52 týdnů došlo k absolutnímu poklesu FVC v % n.h. \geq 10 % nebo úmrtí a doba do progresu v klinických hodnoceních INPULSIS-1, INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Porovnání s placebem ¹						
p-hodnota ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Poměr rizik ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹Na základě údajů shromážděných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah).

²Na základě log-rank testu.

³Na základě Coxova regresního modelu.

Změna celkového skóre SGRQ oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu

V souhrnné analýze klinických hodnocení INPULSIS byla výchozí skóre SGRQ v hodnotě 39,51 ve skupině s nintedanibem a 39,58 ve skupině s placebem. Odhadovaná průměrná změna celkového skóre SGRQ od výchozího stavu do 52. týdnu byla menší u skupiny s nintedanibem (3,53) než u skupiny s placebem (4,96) a rozdíl mezi léčebnými skupinami byl -1,43 (95% CI: -3,09–0,23; p = 0,0923). Celkově je účinek nintedanibu na kvalitu života související se zdravím měřenou celkovým skóre SGRQ mírný a naznačuje, že se kvalita života zhoršuje méně než u placeba.

Doba do první akutní exacerpace IPF

V souhrnné analýze klinických hodnocení INPULSIS bylo u pacientů, kteří užívali nintedanib, zjištěno číselně nižší riziko první akutní exacerpace než u pacientů, kteří užívali placebo. Výsledky jednotlivých klinických hodnocení a souhrnné výsledky viz tabulka 6.

Tabulka 6: Četnost pacientů s akutními exacerbacemi IPF během 52 týdnů a analýza doby do první exacerpace na základě příhod hlášených zkoušejícími v klinických hodnoceních INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porovnání s placebem ¹						
p-hodnota ²		0,6728		0,0050		0,0823
Poměr rizik ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹Na základě údajů shromážděných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah).

²Na základě log-rank testu.

³Na základě Coxova regresního modelu

V předem specifikované analýze senzitivity byla četnost pacientů, u nichž v průběhu 52 týdnů došlo minimálně k 1 potvrzené exacerbaci, nižší u skupiny s nintedanibem (1,9 % pacientů) než u skupiny s placebem (5,7 % pacientů). Analýzou doby do výskytu sledované příhody s využitím souhrnných dat pro příhody potvrzené exacerpace byl zjištěn poměr rizik (*Hazard Ratio*, HR) 0,32 (95% CI: 0,16–0,65; p = 0,0010).

Analýza přežití

Předem specifikovaná souhrnná analýza údajů týkajících se přežití v klinických hodnoceních INPULSIS ukázala, že celková mortalita v průběhu 52 týdnů byla nižší u skupiny s nintedanibem (5,5 % pacientů) než u skupiny s placebem (7,8 % pacientů). Analýzou doby do úmrtí byl zjištěn HR 0,70 (95% CI: 0,43–1,12; p = 0,1399). Výsledky všech cílových parametrů přežití (např. mortalita v průběhu léčby a úmrtí v souvislosti s respiračním selháním) vykazovaly soustavné numerické rozdíly ve prospěch nintedanibu.

Tabulka 7: Mortalita ze všech příčin během 52 týdnů v klinických hodnoceních INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Porovnání s placebem ¹						
p-hodnota ²		0,2880		0,2995		0,1399
Poměr rizik ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹Na základě údajů shromážděných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah).

²Na základě log-rank testu.

³Na základě Coxova regresního modelu.

Dlouhodobá léčba nintedanibem u pacientů s IPF (INPULSIS-ON)

Do otevřeného pokračování klinického hodnocení nintedanibu bylo zařazeno 734 pacientů s IPF. Pacienti, kteří dokončili 52týdenní léčebné období v klinickém hodnocení INPULSIS, užívali léčbu nintedanibem v otevřeném pokračovacím klinickém hodnocení INPULSIS-ON. Medián doby expozice u pacientů léčených nintedanibem byl v obou klinických hodnoceních, INPULSIS a INPULSIS-ON, 44,7 měsíce (rozmezí hodnot 11,9–68,3). Explorativní cílové parametry účinnosti zahrnovaly roční míru poklesu FVC po dobu 192 týdnů, která byla u všech léčených pacientů -135,1 (5,8) ml/rok a odpovídala roční míře poklesu FVC u pacientů léčených přípravkem v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS (-113,6 ml za rok). Profil nežádoucích účinků nintedanibu v klinickém hodnocení INPULSIS-ON odpovídal profilu nežádoucích účinků v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Pacienti s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí (INSTAGE)

INSTAGE bylo multicentrické, multinárodní, prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami u pacientů s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí (DLCO ≤ 35 % n.h.) prováděné po dobu 24 týdnů. Celkem 136 pacientů bylo léčeno nintedanibem v monoterapii. Výsledek primárního cílového parametru ukázal ve 12. týdnu na základě upravené průměrné změny hodnoty oproti výchozímu stavu snížení celkového skóre SGQR (*St. Georges Respiratory Questionnaire*) o -0,77 jednotek. Post hoc porovnání prokázalo, že pokles FVC u těchto pacientů odpovídal poklesu FVC u pacientů s méně závažným onemocněním léčených nintedanibem v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Profil bezpečnosti a snášenlivosti nintedanibu u pacientů s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí odpovídal profilu zjištěnému v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Další údaje z klinického hodnocení INJOURNEY fáze IV s nintedanibem podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně a pirfenidonem jako přidatnou léčbou

Souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem byla u 105 randomizovaných pacientů po dobu 12 týdnů zkoumána v explorativním, otevřeném, randomizovaném klinickém hodnocení nintedanibu podávaného v dávce 150 mg dvakrát denně s pirfenidonem jako přidatnou léčbou (v dávce titrované na 801 mg třikrát denně) v porovnání s nintedanibem podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně v monoterapii. Primárním cílovým parametrem byl procentuální podíl pacientů s gastrointestinálními nežádoucími příhodami od výchozího stavu do 12. týdne. Gastrointestinální nežádoucí účinky byly časté a odpovídaly stanovenému bezpečnostnímu profilu obou přípravků. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených pirfenidonem přidaným k nintedanibu oproti nintedanibu v monoterapii byl průjem, nauzea a zvracení.

Průměrné hodnoty (SE) absolutní změny FVC od výchozího hodnoty do 12. týdne byly -13,3 (17,4) ml u pacientů léčených nintedanibem s přidáním pirfenidonu (n = 48) v porovnání s -40,9 (31,4) ml u pacientů léčených nintedanibem v monoterapii (n = 44).

Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem

Klinická účinnost nintedanibu byla zkoumána u pacientů s jinými chronickými fibrotizujícími ILD s progresivním fenotypem ve dvojitě zaslepeném, randomizovaném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (INBUILD). Pacienti s IPF byli vyloučeni. Pacienti s klinickou diagnózou chronického fibrotizujícího ILD byli zařazeni, pokud vyšetření HRCT prokázalo relevantní rozsah fibrózy (více než 10 % fibrotického postižení) a vykazovali klinické známky progresu (definované jako $\geq 10\%$ pokles FVC, $\geq 5\%$ pokles FVC a $< 10\%$ zhoršením příznaků nebo výsledků na HRCT, či zhoršením příznaků a zhoršením výsledků na HRCT, vše během 24 měsíců před screeningem). Pacienti museli mít hodnotu FVC větší nebo rovnou 45 % n.h. a hodnotu DLCO v rozmezí 30 % až méně než 80 % n.h. Pacienti museli mít progresi onemocnění navzdory léčbě považované v rámci klinické praxe za přiměřenou relevantnímu ILD pacienta.

Celkem 663 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 k podávání buď nintedanibu v dávce 150 mg dvakrát denně nebo odpovídajícího placeba po dobu minimálně 52 týdnů. Medián expozice nintedanibu po celou dobu trvání klinického hodnocení byl 17,4 měsíce a průměrná hodnota expozice nintedanibu po

celou dobu trvání klinického hodnocení byla 15,6 měsíce. Randomizace byla stratifikována na základě fibrotického nálezu na HRCT dle centrálního hodnocení. Randomizováno bylo 412 pacientů s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT (*usual interstitial pneumonia*, UIP) a 251 pacientů s jinými fibrotickými změnami na HRCT. V tomto klinickém hodnocení byly k analýze definovány 2 koprimary populace: všichni pacienti (celková populace) a pacienti s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT (UIP). Pacienti s jinými fibrotickými změnami na HRCT představovali „doplňkovou“ populaci.

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu usilovné vitální kapacity (FVC) (v ml) během 52 týdnů. Hlavními sekundárními cílovými parametry byly absolutní změna celkového skóre dotazníku K-BILD (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*) od výchozího stavu do 52. týdne, doba do první akutní exacerbace ILD nebo do úmrtí během 52 týdnů a doba do úmrtí během 52 týdnů.

Pacienti měli průměrný (směrodatná odchylka [SD, min–max]) věk 65,8 (9,8; 27–87) let a průměrnou hodnotu FVC 69,0 % n.h. (15,6; 42–137). Základní klinické diagnózy ILD ve skupinách zastoupených v klinickém hodnocení byly hypersenzitivní pneumonitida (26,1 %), autoimunitní ILD (25,6 %), idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie (18,9 %), neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie (17,2 %) a jiná ILD (12,2 %).

Klinické hodnocení INBUILD nebylo navrženo a ani síla testu v něm použitého nebyla nastavena k tomu, aby se prokázal přínos nintedanibu v podskupinách se specifickými diagnózami. V podskupinách založených na diagnózách ILD byly prokázány konzistentní účinky. Zkušenosti s nintedanibem u velmi vzácných progresivních fibrotizujících ILD jsou omezené.

Roční míra poklesu FVC

Roční míra poklesu FVC (v ml) během 52 týdnů se u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s pacienty, kteří užívali placebo, významně snížila, a to o 107,0 ml (tabulka 8), což odpovídá relativní účinnosti léčby 57,0 %.

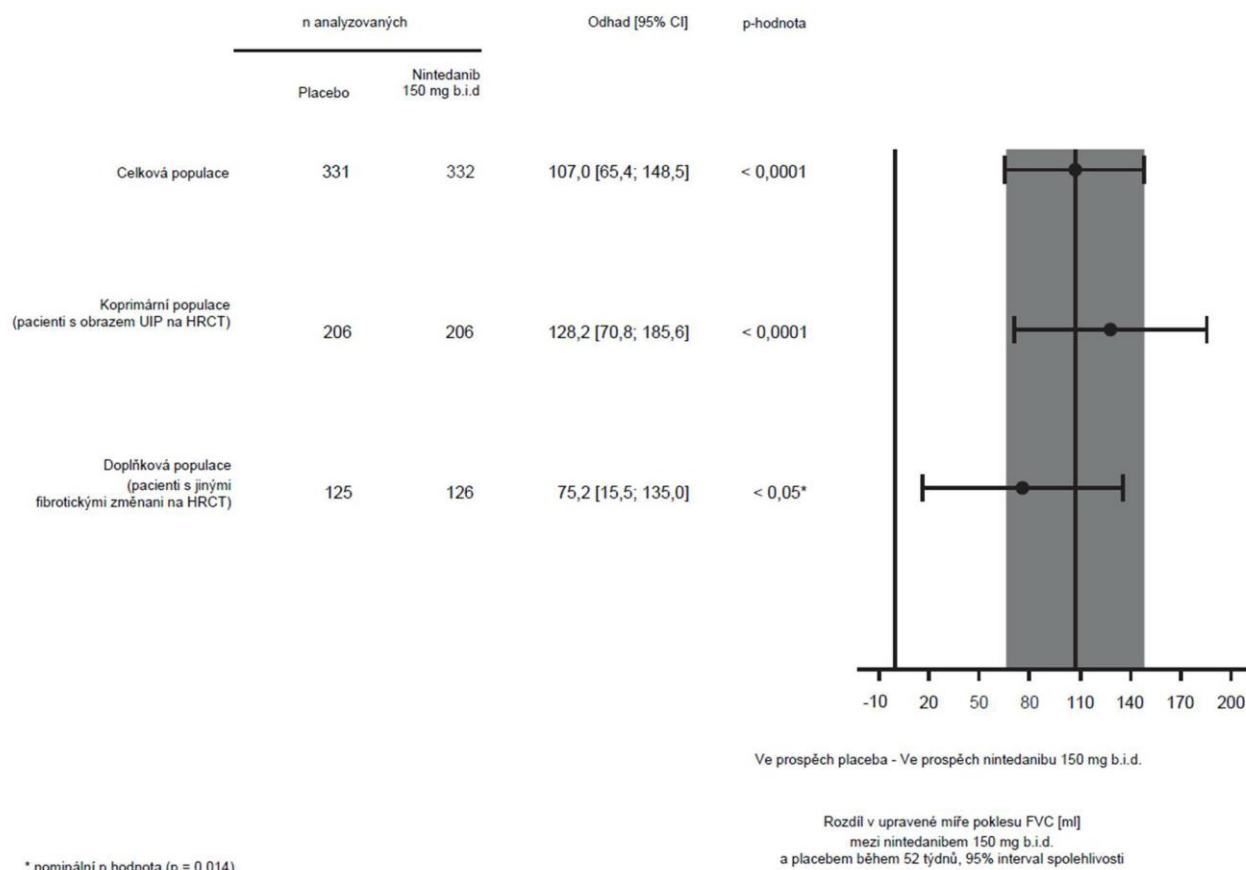
Tabulka 8: Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	331	332
Míra ¹ (SE) poklesu během 52 týdnů	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Porovnání s placebem		
Rozdíl ¹		107,0
95% CI		(65,4; 148,5)
p-hodnota		< 0,0001

¹Vychází z regresního modelu s náhodnými koeficienty s fixními efekty kategorických proměnných (léčba, nález na HRCT) a fixními efekty spojitých proměnných (čas, výchozí hodnota FVC [ml]) a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas.

Podobné výsledky byly pozorovány u koprimary populace pacientů s obrazem UIP na HRCT. Efekt léčby byl konzistentní v doplňkové populaci pacientů s jinými fibrotickými změnami na HRCT (p-hodnota interakce 0,2268) (obrázek 2).

Obrázek 2: Roční míra poklesu FVC (ml) v populacích pacientů během 52 týdnů (forest plot graf)



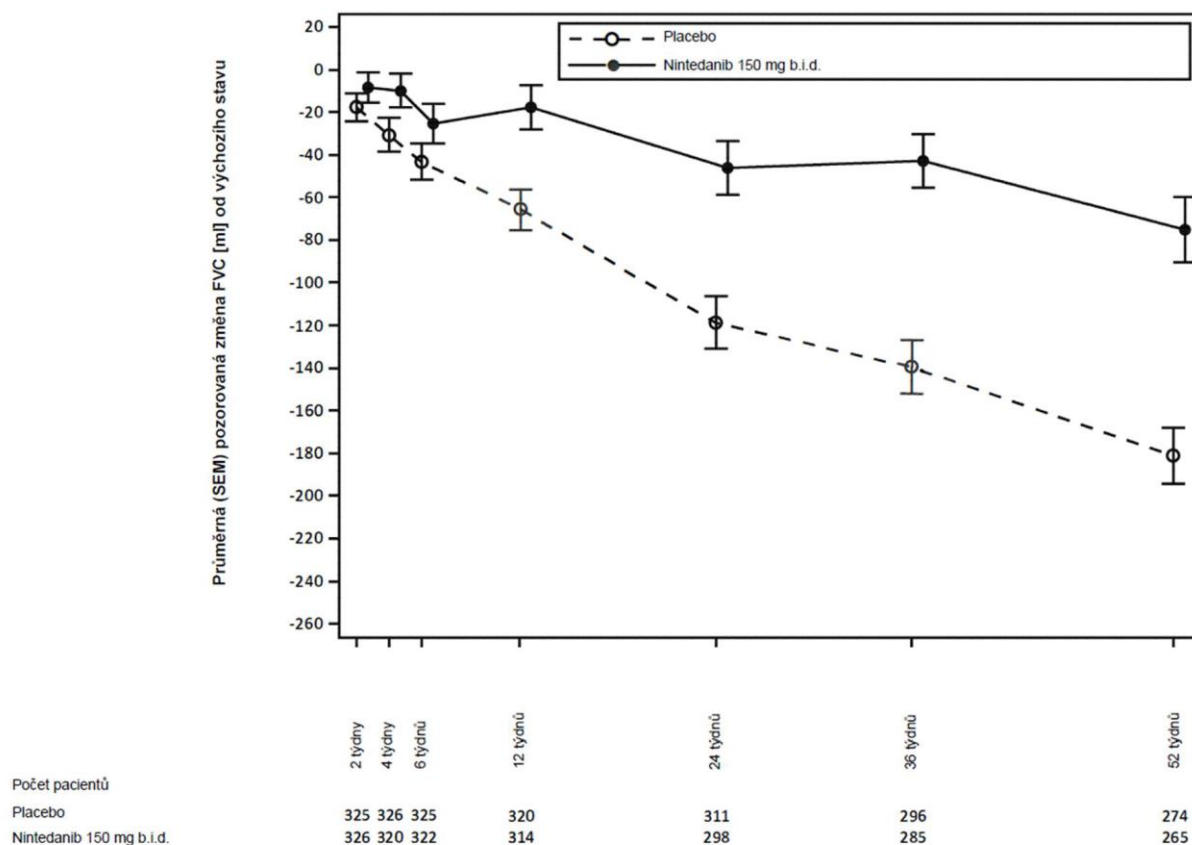
* nominální p hodnota (p = 0,014)

b.i.d. = dvakrát denně

Výsledky působení nintedanibu na snížení roční míry poklesu FVC byly potvrzeny všemi předem specifikovanými analýzami senzitivity a konzistentní výsledky byly pozorovány v podskupinách předem specifikovaných k hodnocení účinnosti podle pohlaví, věkové skupiny, rasy, vstupní hodnoty FVC (% n.h.) a původní základní klinické diagnózy ILD.

Na obrázku 3 je znázorněn vývoj změny FVC v léčebných skupinách od výchozího stavu v čase.

Obrázek 3: Průměrná (SEM) pozorovaná změna FVC (ml) od výchozího stavu během 52 týdnů



b.i.d. = dvakrát denně

Příznivé účinky nintedanibu byly navíc pozorovány v rámci upravené průměrné hodnoty absolutní změny FVC (% n.h.) v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě. Upravená průměrná hodnota absolutní změny FVC (% n.h.) v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě byla nižší ve skupině s nintedanibem (-2,62 %) než ve skupině s placebem (-5,86 %). Upravená průměrná hodnota rozdílu mezi léčebnými skupinami byla 3,24 (95% CI: 2,09–4,40; nominální $p < 0,0001$).

Analýza dat pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC)

Podíl pacientů reagujících na léčbu stanovený podle změny FVC, definovaný jako pacienti s relativním poklesem FVC (% n.h.) ne větším než 5 %, byl vyšší ve skupině s nintedanibem než ve skupině s placebem. Podobné výsledky byly zjištěny v analýzách používajících 10% prahovou hodnotu (tabulka 9).

Tabulka 9: Podíl pacientů reagujících na léčbu stanovený podle změny FVC v 52. týdnu v klinickém hodnocení INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	331	332
Prahová hodnota 5 %		
Počet pacientů reagujících na léčbu (%) dle FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Porovnání s placebem		
Poměr šancí ²		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nominální p-hodnota		< 0,0001

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Prahová hodnota 10 %		
Počet pacientů reagujících na léčbu (%) dle FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Porovnání s placebem		
Poměr šancí ²		1,42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nominální p-hodnota		0,0268

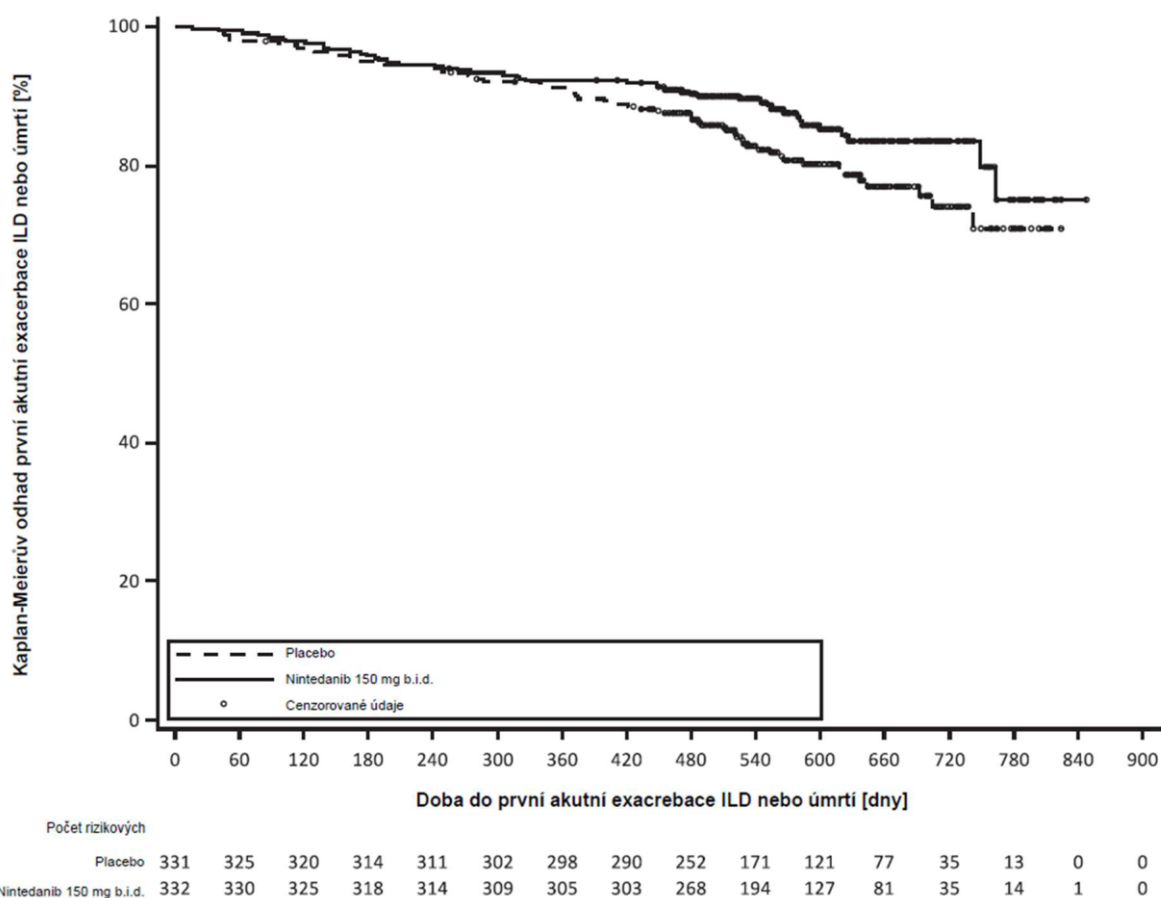
¹Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti bez relativního poklesu většího než 5 % nebo většího než 10 % FVC n.h, v závislosti na prahové hodnotě, a s dostupným hodnocením FVC v 52. týdnu (pacienti s chybějícími údaji v 52. týdnu byli považováni za nereagující na léčbu).

²Na základě modelu logistické regrese s výchozí hodnotou FVC v % n.h. jako kovariátou spojitého typu a nálezem na HRCT jako kovariátou binárního typu.

Doba do první akutní exacerpace ILD nebo do úmrtí

V průběhu celého klinického hodnocení byl podíl pacientů s alespoň jednou příhodou první akutní exacerpace IPP nebo s úmrtím 13,9 % ve skupině s nintedanibem a 19,6 % ve skupině s placebem. Hodnota HR byla 0,67 (95% CI: 0,46–0,98; nominální p = 0,0387), což ukazuje na 33% snížení rizika první akutní exacerpace ILD nebo úmrtí u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s placebem (obrázek 4).

Obrázek 4: Kaplanovy–Meierovy křivky pro dobu do první akutní exacerpace ILD nebo do úmrtí v celém průběhu klinického hodnocení



b.i.d. = dvakrát denně

Analýza přežití

Riziko úmrtí bylo nižší ve skupině s nintedanibem v porovnání se skupinou s placebem. Hodnota HR byla 0,78 (95% CI: 0,50–1,21; nominální $p = 0,2594$), což znamená 22% snížení rizika úmrtí u pacientů, jimž byl podáván nintedanib v porovnání s placebem.

Doba do progresu ($\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí

V klinickém hodnocení INBUILD u pacientů léčených nintedanibem došlo ke snížení rizika progresu ($\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí. Podíl pacientů s příhodou byl 40,4 % ve skupině s nintedanibem a 54,7 % ve skupině s placebem. Hodnota HR byla 0,66 (95% CI: 0,53–0,83; $p = 0,0003$), což znamená 34% pokles rizika progresu ($\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s placebem.

Kvalita života

Upravená průměrná změna hodnoty celkového skóre dotazníku K-BILD od výchozího stavu do 52. týdne byla -0,79 jednotky ve skupině s placebem a 0,55 jednotky ve skupině s nintedanibem. Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 1,34 (95% CI: -0,31–2,98; nominální $p = 0,1115$).

Upravená průměrná absolutní změna hodnoty skóre v doméně příznaků dyspnoe dotazníku L-PF (*Living with Pulmonary Fibrosis*) oproti výchozímu stavu byla v 52. týdnu 4,28 ve skupině s nintedanibem v porovnání se 7,81 ve skupině s placebem. Upravená průměrná hodnota rozdílu mezi skupinami vyzněla ve prospěch skupiny s nintedanibem a dosáhla hodnoty -3,53 (95% CI: -6,14 až -0,92; nominální $p = 0,0081$). Upravená průměrná absolutní změna hodnoty skóre v doméně příznaků kašle dotazníku L-PF byla v 52. týdnu -1,84 ve skupině s nintedanibem v porovnání s 4,25 ve skupině s placebem. Upravená průměrná hodnota rozdílu mezi skupinami vyzněla ve prospěch skupiny s nintedanibem a dosáhla hodnoty -6,09 (95% CI: -9,65 až -2,53; nominální $p = 0,0008$).

Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)

Klinická účinnost nintedanibu byla zkoumána u pacientů s SSc-ILD ve dvojité zaslepeném, randomizovaném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (SENSCIS). SSc-ILD byla pacientům diagnostikována na základě klasifikačních kritérií systémové sklerodermie podle Americké společnosti pro revmatologii / Evropské ligy proti revmatismu z roku 2013 (2013 *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*) a vyšetření hrudníku pomocí HRCT (*High Resolution Computed Tomography*, počítačové tomografie s vysokým rozlišením) během předchozích 12 měsíců. Celkem bylo v poměru 1 : 1 randomizováno 580 pacientů, a to buď k užívání nintedanibu v dávce 150 mg dvakrát denně, nebo odpovídajícího placeba po dobu minimálně 52 týdnů. Z uvedeného počtu podstoupilo léčbu 576 pacientů. Randomizace byla stratifikována podle přítomnosti protilátek proti topoizoméráze (ATA). Jednotliví pacienti podstupovali zaslepenou léčbu v klinickém hodnocení po dobu až 100 týdnů (medián expozice nintedanibu 15,4 měsíce; průměrná hodnota expozice nintedanibu 14,5 měsíce).

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu FVC během 52 týdnů. Hlavními sekundárními parametry byla absolutní změna modifikovaného kožního skóre podle Rodnana (mRSS, *modified Rodnan Skin Score*) od výchozí hodnoty do 52. týdne a absolutní změna celkového skóre dotazníku SGQR (*Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) od výchozí hodnoty do 52. týdne.

Z celkové populace pacientů tvořily 75,2 % ženy. Průměrný (směrodatná odchylka [SD, minimum-maximum]) věk byl 54,0 (12,2; 20–79) let. Celkem mělo 51,9 % pacientů kožně difuzní systémovou sklerodermii (SSc) a 48,1 % mělo kožně limitovanou SSc. Průměrná hodnota (SD) doby od prvního výskytu příznaků jiného než Raynaudova syndromu byla 3,49 (1,7) let. Při zařazení do klinického hodnocení užívalo 49,0 % pacientů stabilní léčbu mykofenolátem (46,5 % mofetil-mykofenolátem, 1,9 % natrium-mykofenolátem, 0,5 % kyselinou mykofenolovou). Bezpečnostní profil u pacientů s mykofenolátem nebo bez mykofenolátu na počátku klinického hodnocení byl srovnatelný.

Roční míra poklesu FVC

Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů se u pacientů užívajících nintedanib oproti pacientům užívajícím placebo významně snížila, a to o 41,0 ml (tabulka 10). To odpovídá relativnímu efektu léčby 43,8 %.

Tabulka 10: Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	288	287
Míra ¹ (SE) poklesu během 52 týdnů	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Srovnání s placebem		
Rozdíl ¹		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
p-hodnota		< 0,05

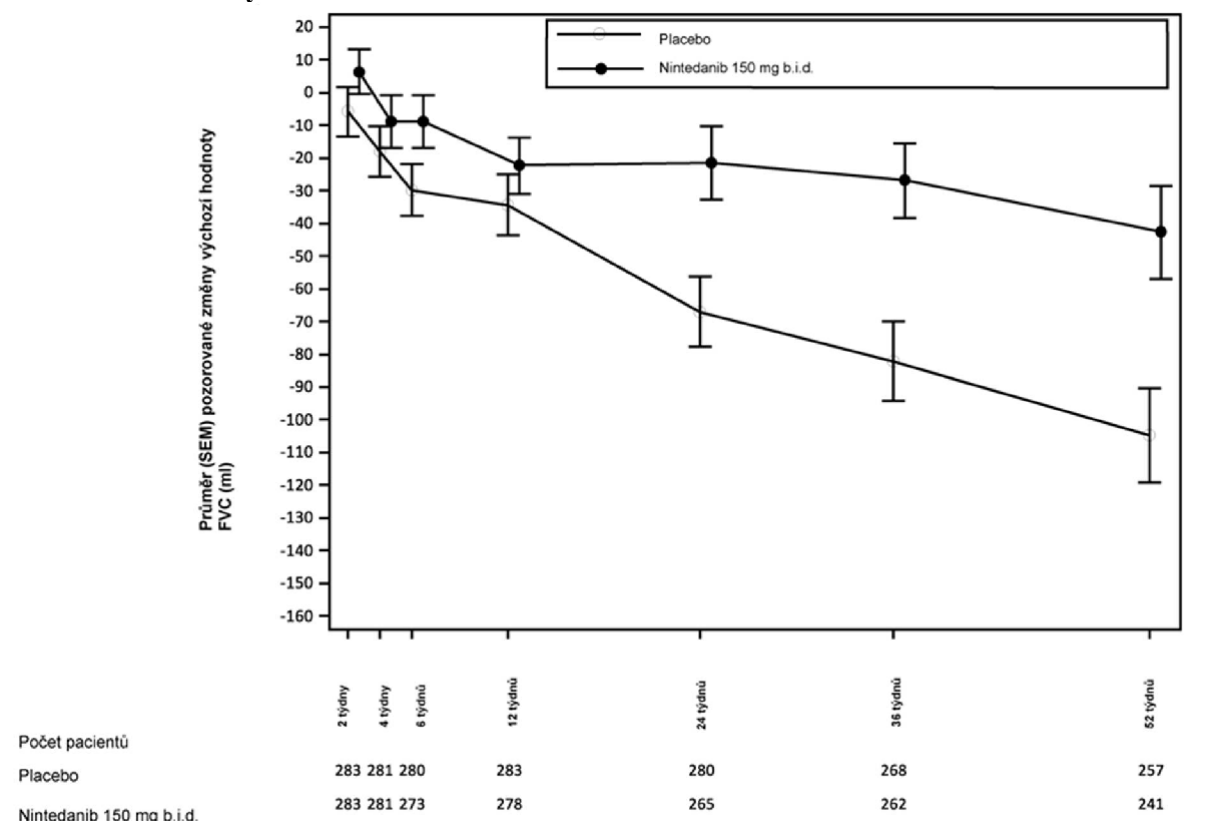
¹Na základě regresního modelu s náhodnými koeficienty s fixními efekty kategorických proměnných (léčba, přítomnost ATA, pohlaví) a fixními efekty spojitých proměnných (čas, výchozí hodnota FVC (ml), věk a výšky), zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas. Náhodný efekt byl uveden ve vztahu k interceptu a času specifických pacientů. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované variančně-kovarianční matice. Interindividuální variabilita byla modelována pomocí varianční složky variančně-kovarianční matice.

Účinek nintedanibu na roční míru poklesu FVC byl podobný ve všech předem specifikovaných analýzách senzitivity a v předem specifikovaných podskupinách nebyla zjištěna heterogenita (např. podle věku, pohlaví a používání mykofenolátu).

Kromě toho byly podobné účinky pozorovány u dalších cílových parametrů funkce plic, např. absolutní změny hodnoty FVC v ml od výchozí hodnoty do 52. týdne (obrázek 5 a tabulka 11) a míry poklesu FVC v % n.h. během 52 týdnů (tabulka 12), což bylo dalším důkazem účinků nintedanibu na zpomalení progresse SSc-ILD. Dále ve skupině s nintedanibem došlo k absolutnímu poklesu FVC > 5 % n.h. u menšího počtu pacientů (20,6 % ve skupině s nintedanibem vs. 28,5 % ve skupině s placebem, OR = 0,65; p = 0,0287). Relativní pokles FVC v ml > 10 % byl srovnatelný u obou skupin (16,7 % ve skupině s nintedanibem vs. 18,1 % ve skupině s placebem, OR = 0,91; p = 0,6842). Chybějící hodnoty FVC pro 52. týden byly v těchto analýzách imputovány jako pacientova nejhorší hodnota během léčby.

Explorativní analýza údajů z doby až do 100 týdnů (maximální délka léčby v klinickém hodnocení SENSICIS) naznačila, že účinek nintedanibu na zpomalení progresse SSc-ILD z doby léčby přetrval déle než 52 týdnů.

Obrázek 5: Průměr (SEM) pozorované změny FVC (ml) oproti výchozí hodnotě během 52 týdnů



b.i.d. = dvakrát denně

Tabulka 11: Absolutní změna FVC (ml) oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	288	288
Průměr (SD) ve výchozím stavu	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Průměr ¹ (SE) změny výchozí hodnoty oproti 52. týdnu	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Srovnání s placebem		
Průměr ¹		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
p-hodnota		< 0,05

¹Na základě modelu se smíšenými efekty pro opakovaná měření (MMRM, *Mixed Model for Repeated Measures*), s fixními efekty kategorických proměnných (přítomnost ATA, návštěva, interakce léčba-návštěva, interakce výchozí hodnota-návštěva, věk, pohlaví a výška). Opakovaným měřením byla návštěva. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované variančně-kovarianční matice. Upravená průměrná hodnota vycházela z údajů všech pacientů analyzovaných v modelu (nikoli jen pacientů s hodnotou ve výchozím stavu a měření v 52. týdnu).

Tabulka 12: Roční míra poklesu FVC (% , n.h.) během 52 týdnů

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	288	287
Míra ¹ (SE) poklesu během 52 týdnů	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Srovnání s placebem		
Rozdíl ¹		1,15
95% CI		(0,09; 2,21)
p-hodnota		< 0,05

¹Na základě regresního modelu s náhodnými koeficienty s fixními efekty kategorických proměnných (léčba, přítomnost ATA) a fixními efekty spojitých proměnných (čas a výchozí hodnota FVC (% n.h.)) a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas. Náhodný efekt byl uveden ve vztahu k interceptu a času specifických pacientů. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované variančně-kovarianční matice. Interindividuální variabilita byla modelována pomocí varianční složky variančně-kovarianční matice.

Změna výchozí hodnoty modifikovaného kožního skóre podle Rodnana (mRSS) oproti 52. týdnu

Upravená průměrná hodnota absolutní změny mRSS od výchozí hodnoty oproti 52. týdnu byla u skupiny s nintedanibem (-2,17 (95% CI: -2,69; -1,65)) a skupiny s placebem (-1,96 (95% CI: -2,48; -1,45)) srovnatelná. Upravený průměrná hodnota rozdílu mezi léčebnými skupinami byla -0,21 (95% CI: -0,94; 0,53; $p = 0,5785$).

Změna výchozí hodnoty celkového skóre dotazníku SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) oproti 52. týdnu

Upravená průměrná hodnota absolutní změny celkového skóre SGRQ od výchozí hodnoty oproti 52. týdnu byla u skupiny s nintedanibem (0,81 (95% CI: -0,92; 2,55)) a skupiny s placebem (-0,88 (95% CI: -2,58; 0,82)) srovnatelná. Upravená průměrná hodnota rozdílu mezi léčebnými skupinami byla 1,69 (95% CI: -0,73; 4,12; $p = 0,1711$).

Analýza přežití

Mortalita v průběhu celého klinického hodnocení byla u skupiny s nintedanibem ($n = 10$; 3,5 %) a skupiny s placebem ($n = 9$; 3,1 %) srovnatelná. V analýze doby do úmrtí v průběhu celého klinického hodnocení byl získán HR v hodnotě 1,16 (95% CI: 0,47; 2,84; $p = 0,7535$).

QT interval

Ve specifické studii u pacientů s karcinomem ledvin bylo měřením QT/QTc zjištěno, že ani jednorázová perorální dávka 200 mg nintedanibu, ani opakované perorální dávky 200 mg nintedanibu podávané dvakrát denně po dobu 15 dnů neprodlužovaly QTcF interval.

Pediatrická populace

Fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) u dětí a dospívajících

Klinická bezpečnost a účinnost nintedanibu u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let s klinicky významným fibrotizujícím intersticiálním plicním onemocněním (ILD) byly hodnoceny v explorativním, randomizovaném, dvojité zaslepeném a placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (InPedILD 1199.337) (viz bod 4.2).

Do klinického hodnocení InPedILD byli zařazeni děti a dospívající ve věku od 6 do 17 let s klinicky významnou fibrotizující ILD a s minimálně 25 % náležité hodnoty FVC. Pacienti byli klasifikováni jako pacienti s fibrotizující ILD na základě průkazu fibrózy na dvou vyšetřeních HRCT (jedno HRCT vyšetření provedené během předešlých 12 měsíců) nebo na základě průkazu fibrózy v biopsii plic a jednoho vyšetření HRCT provedeného během předešlých 12 měsíců.

Klinicky významné onemocnění bylo definováno jako skóre FAN ≥ 3 nebo dokumentovaný průkaz klinické progresy během jakéhokoli časového úseku. Průkaz klinické progresy byl založen na relativním poklesu FVC ≥ 10 % náležité hodnoty, relativním poklesu FVC o 5–10 % náležité hodnoty se zhoršením příznaků, zhoršením fibrózy na HRCT nebo na jiných měřících klinického zhoršení připisovaného progresivní plicní fibróze (např. zvýšená spotřeba kyslíku, snížená difuzní kapacita), nicméně nejednalo se o podmínku pro zařazení pacientů se skóre FAN ≥ 3 .

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání buď nintedanibu dvakrát denně (dávky upravené podle tělesné hmotnosti, včetně použití 25mg tobolky), nebo odpovídajícího placeba po dobu 24 týdnů, po němž následovala otevřená léčba nintedanibem s různým trváním. Použití standardní léčby považované ošetřujícím lékařem za klinicky indikovanou bylo povoleno.

Celkem bylo randomizováno 39 pacientů (61,5 % dívek), (6–11 let: 12 pacientů, 12–17 let: 27 pacientů). Průměrný [směrodatná odchylka (SD)] věk byl 12,6 (3,3) let.

Průměrná (SD) tělesná hmotnost byla 42,2 kg (17,8 kg); 6–11 let: 26,6 kg (10,4 kg), 12–17 let: 49,1 kg

(16,0 kg). Do klinického hodnocení 1199-0337 byli zařazeni pacienti se širokým spektrem onemocnění. Nejčastějšími jedinými základními diagnózamiILD byly „deficit surfaktantových proteinů“ (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %), „systémová sklerodermie“ (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %) a „toxická/radiační/léková pneumonitida“ (nintedanib: 11,5 %, placebo 7,7 %). Chronická hypersenzitivní pneumonitida byla hlášena u 2 pacientů (nintedanib: 7,7 %). Zbývající základní diagnózyILD hlášené vždy u 1 pacienta byly fibróza po HSCT, juvenilní RA, juvenilní idiopatická artritida, dermatomyozitida (DM), deskvamativní intersticiální pneumonitida, chřipka H1N1, nejasná (chronické difuzní onemocnění plic), COPA syndrom, mutace COPA genu, nediferencované onemocnění pojivové tkáně, postinfekční obliterující bronchiolitida, nespecifikovanáILD, idiopatická a STING asociovaná vaskulopatie.

U všech pacientů byla během dvojité zaslepené fáze hlášena nejméně 1 souběžná léčba. Použití souběžné léčby (ve výchozím stavu, během léčby a po vysazení hodnoceného přípravku) k léčbě základního onemocnění včetně kortikosteroidů a imunomodulačních přípravků bylo dovoleno.

Výsledky primárních cílových parametrů byly:

- Expozice nintedanibu charakterizovaná jako $AUC_{\tau,ss}$ na základě odběru vzorků v ustáleném stavu byla u dětí a dospívajících všeobecně podobná a byla srovnatelná s $AUC_{\tau,ss}$ pozorovanou u dospělých (viz bod 5.2).
- Procentuální podíl pacientů s nežádoucími účinky vzniklými při léčbě ve 24. týdnu byl 84,6 % ve skupině s nintedanibem (6–11 let: 75,0 %, 12–17 let: 88,9 %) a 84,6 % ve skupině s placebem (6–11 let: 100 %, 12–17 let: 77,8 %).

V klinickém hodnocení nebyl žádný primární parametr účinnosti.

Sekundární cílový parametr týkající se plicní funkce byla procentuální změna náležité hodnoty usilovné vitální kapacity (FVC) od výchozího stavu do 24. týdne a 52. týdne. Upravená průměrná hodnota procentuální změny FVC oproti náležité hodnotě ve výchozím stavu do 24. týdne byla 0,31 (95% CI: -2,36; 2,98) ve skupině s nintedanibem a -0,89 (95% CI: -4,61; 2,82) ve skupině s placebem, s upravenou průměrnou hodnotou (95 % CI) procentuálního rozdílu náležité hodnoty FVC 1,21 (95 % CI: -3,40; 5,81) ve prospěch nintedanibu. V 52. týdnu byla upravená průměrná hodnota procentuálního rozdílu náležité hodnoty FVC oproti výchozímu stavu mezi léčebnými skupinami 1,77 (95% CI: -4,70; 8,25).

Mezi pediatrickými pacienty byla pozorována velká variabilita v odpovědích na léčbu nintedanibem u FVC v % náležitých hodnot jako cílového parametru a u mnoha dalších explorativních cílových parametrů účinnosti.

Sekundární cílové parametry týkající se bezpečnosti:

- Procentuální podíl pacientů s patologickými nálezy na epifyzární růstové ploténce vzniklými při léčbě, který byl ve 24. týdnu napříč léčebnými skupinami podobný (7,7 % v obou léčebných skupinách). Až do 52. týdne byl procentuální podíl pacientů s patologickými nálezy: nintedanib/nintedanib 11,5 % a placebo/nintedanib 15,4%.
- Procentuální podíl pacientů s patologickými nálezy při vyšetření zubů vzniklými při léčbě a při zobrazovacích vyšetřeních, který až do 24. týdne byl 46,2 % ve skupině s nintedanibem a 38,5 % ve skupině s placebem. Do 52. týdne byl procentuální podíl pacientů s patologickými nálezy: nintedanib/nintedanib 50,0 % a placebo/nintedanib 46,2%.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s nintedanibem u všech podskupin pediatrické populace s IPF (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s nintedanibem u pediatrické populace ve věku do 6 let s fibrotizujícímiILD (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nintedanib dosáhl maximálních plazmatických koncentrací přibližně 2–4 hodiny po perorálním podání měkkých želatinových tobolek ve stavu sytosti (rozmezí hodnot 0,5–8 hodin). Absolutní biologická dostupnost 100mg dávky byla u zdravých dobrovolníků 4,69 % (90 % CI: 3,615–6,078). Absorpce a biologická dostupnost jsou sníženy účinky transportérů a významným předsystémovým metabolismem při prvním průchodu játry. Expozice nintedanibu se zvyšovala úměrně dávce v rozmezí hodnot dávek 50–450 mg jednou denně a 150–300 mg dvakrát denně. Plazmatických koncentrací v ustáleném stavu bylo dosaženo nejdéle v průběhu jednoho týdne podávání dávek.

Po požití stravy se expozice nintedanibu zvýšila o přibližně 20 % v porovnání s podáním nalačno (CI: 95,3–152,5 %) a absorpce byla zpožděna (medián t_{max} nalačno: 2,00 hod.; po jídle: 3,98 hod).

Ve studii *in vitro* nemělo míchání tobolek nintedanibu s malým množstvím jablečné přesnídávky nebo čokoládového pudinku po dobu až 15 minut žádný vliv na farmaceutickou kvalitu. Bylo pozorováno bobtnání a deformace tobolek v důsledku absorpce vody želatinovým obalem tobolky při delší době expozice měkkému jídlu. Proto se neočekává, že by užívání tobolek s měkkým jídlem změnilo klinický účinek při okamžitém užití.

Distribuce

Nintedanib má nejméně dvoufázovou kinetiku. Po intravenózní infuzi byl zjištěn vysoký distribuční objem (V_{ss} : 1 050 l, 45,0 % gCV).

Vazba nintedanibu na bílkoviny lidské krevní plazmy *in vitro* byla vysoká, vázaná frakce činila 97,8 %. Za hlavní vazebnou bílkovinu je považován sérový albumin. Nintedanib je distribuován především do plazmy, přičemž poměr krev ku plazmě je 0,869.

Biotransformace

Převažující metabolickou reakcí u nintedanibu je hydrolytické štěpení esterázami, které vede k tvorbě volné kyselé frakce BIBF 1202. BIBF 1202 je následně glukuronidována uridin-5-difosfátglukuronosyltransferázami (UGT enzymy), především UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10 na glukuronid BIBF 1202.

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře, přičemž hlavním enzymem byl CYP 3A4. Ve studii absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) u člověka nebylo možné hlavní metabolit CYP dráhy v plazmě detekovat. *In vitro* představoval metabolismus závislý na CYP přibližně 5 % v porovnání s 25 % štěpení esterázami. V předklinických studiích nintedanib, BIBF 1202 ani glukuronid BIBF 1202 neinhibovaly, ani neindukovaly enzymy CYP. Nepředpokládá se proto, že budou existovat lékové interakce mezi nintedanibem a substráty CYP, CYP inhibitory a CYP induktory.

Eliminace

Celková plazmatická clearance po intravenózní infuzi byla vysoká (CL: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). V podobě nezměněné léčivé látky bylo během 48 hodin močí vyloučeno přibližně 0,05 % perorálně podané dávky (31,5 % gCV) a přibližně 1,4 % intravenózně podané dávky (24,2 % gCV); renální clearance byla 20 ml/min (32,6 % gCV). Hlavní cestou eliminace lékové radioaktivity po perorálním podání [14 C] nintedanibu bylo vylučování stolicí a žlučí (93,4 % dávky, 2,61 % gCV). Vylučování ledvinami přispívalo k celkové clearanci jen v malé míře (0,649 % dávky, 26,3 % gCV). Celkové množství zjištěné látky (recovery) bylo považováno za úplné (více než 90 %) do 4 dnů po podání dávky. Terminální poločas nintedanibu byl mezi 10 a 15 hod. (gCV % přibližně 50 %).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetiku (PK) nintedanibu lze považovat za lineární vzhledem k času (tedy údaje pro podání jednotlivých dávek lze extrapolovat na opakované dávky). Při opakovaném podání docházelo k akumulaci 1,04krát u C_{max} a 1,38krát u AUC_{τ} . Minimální koncentrace (trough) nintedanibu zůstaly stabilní po dobu více než jednoho roku.

Transport

Nintedanib je substrátem P-gp. Informace o interakčním potenciálu nintedanibu s tímto transportérem jsou uvedeny v bodě 4.5. Bylo prokázáno, že nintedanib není *in vitro* substrátem ani inhibitorem OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ani MRP-2. Nintedanib rovněž nebyl substrátem BCRP. *In vitro* byl pozorován pouze slabý inhibiční potenciál na OCT-1, BCRP a P-gp, což je považováno za klinicky málo významné. Totéž platí pro nintedanib jako substrát OCT-1.

Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu byly podobné u zdravých dobrovolníků, pacientů s IPF, pacientů s jinými chronickými fibrotizujícími IPP s progresivním fenotypem, pacientů s SSc-ILD a onkologických pacientů. Na základě populační PK analýzy (PopPK) u pacientů s IPF a nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ($n = 1\,191$) a hodnocení pomocí deskriptivních metod nebyla expozice nintedanibu ovlivněna pohlavím (korigováno dle tělesné hmotnosti), lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadnuto na základě clearance kreatininu), požíváním alkoholu ani genotypem P-gp.

PopPK analýzy naznačily středně významný vliv na expozici nintedanibu v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a rasovém původu (viz níže). Vzhledem k velkým interindividuálním rozdílům v expozici nejsou zjištěné mírné účinky považovány za klinicky významné (viz bod 4.4).

Věk

Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem. $AUC_{\tau,ss}$ se u 45letého pacienta snížila o 16 % a u 76letého pacienta zvýšila o 13 % v porovnání s pacientem s mediánem věku 62 let. Věkové rozpětí pacientů v analýze bylo 29 až 85 let; přibližně 5 % populace bylo starších 75 let. Dle PopPK modelu měli pacienti ve věku ≥ 75 let o přibližně 20–25 % vyšší expozici nintedanibu než pacienti mladší 65 let.

Pediatrická populace

Na základě analýzy farmakokinetických údajů klinického hodnocení InPedILD (1199.337) vedlo perorální podávání nintedanibu podle dávkovacího algoritmu založeného na tělesné hmotnosti k expozici v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých pacientů. Zjištěné geometrické průměry $AUC_{\tau,ss}$ (geometrický variační koeficient) expozic byly 175 ng/ml*h (85,1 %) u 10 pacientů ve věku od 6 do 11 let, respektive 167 ng/ml*h (83,6 %) u 23 pacientů ve věku od 12 do 17 let.

Tělesná hmotnost

Byl zjištěn inverzní vztah mezi tělesnou hmotností a expozicí nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ se zvýšila o 25 % u 50kg pacienta (5. percentil) a snížila o 19 % u 100kg pacienta (95. percentil) v porovnání s pacientem s mediánem hmotnosti 71,5 kg.

Rasový původ

Průměrná populační expozice nintedanibu byla u pacientů z Číny, Tchaj-wanu a Indie o 33–50 % vyšší, u pacientů z Japonska o 16 % vyšší, zatímco u pacientů z Koreje o 16–22 % nižší v porovnání s populací europoidního původu (korigováno dle tělesné hmotnosti). Údaje u afroamerické populace byly velmi omezené, ale ve stejném rozmezí hodnot jako u europoidní populace.

Porucha funkce jater

Ve specializovaném klinickém hodnocení fáze I s jednorázovou dávkou a v porovnání se zdravými subjekty byla expozice nintedanibu dle C_{max} a AUC 2,2krát vyšší u dobrovolníků s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pugh; 90% CI: 1,3–3,7 pro C_{max} a 1,2–3,8 pro AUC).

U dobrovolníků se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugh) byla v porovnání se zdravými dobrovolníky expozice 7,6krát vyšší dle C_{max} (90% CI: 4,4–13,2) a 8,7krát vyšší dle AUC (90% CI: 5,7–13,1). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) nebyli studováni.

Souběžná léčba pirfenidonem

V klinickém hodnocení zaměřeném na farmakokinetiku byla zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem u pacientů s IPF. Skupina 1 užívala jednu dávku 150 mg nintedanibu před a po titraci

dávky pirfenidonu směrem nahoru na 801 mg třikrát denně v ustáleném stavu (n = 20 léčených pacientů). Skupina 2 byla v ustáleném stavu léčena 801 mg pirfenidonu třikrát denně a pacientům bylo provedeno FK profilování před a po alespoň 7 dnech souběžné léčby nintedanibem v dávce 150 mg dvakrát denně (n = 17 léčených pacientů). Ve skupině 1 byl upravený podíl hodnot geometrických průměrů (90% CI) 93 % (57–151 %) pro C_{\max} a 96 % (70–131 %) pro AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 12 při intraindividuálním porovnání). Ve skupině 2 byl upravený podíl hodnot geometrických průměrů (90% CI) 97 % (86–110 %) u C_{\max} a 95 % (86–106 %) u $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidonu (n = 12 při intraindividuálním porovnání). Na základě těchto výsledků nebyl při souběžném podávání zjištěn žádný průkaz relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi nintedanibem a pirfenidonem (viz bod 4.4).

Souběžná léčba bosentanem

V klinickém hodnocení zaměřeném na farmakokinetiku byla u zdravých dobrovolníků specificky zkoumána souběžná léčba nintedanibem a bosentanem. Subjektům byla v ustáleném stavu podána jedna dávka 150 mg nintedanibu před a po opakovaném podání dávek 125 mg bosentanu dvakrát denně. Upravený podíl hodnot geometrických průměrů (90% CI) byl 103 % (86–124 %) u C_{\max} nintedanibu a 99 % (91–107 %) u AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 13). Tyto výsledky naznačují, že souběžné podávání nintedanibu a bosentanu nezměnilo farmakokinetiku nintedanibu.

Souběžná léčba s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky

V klinickém hodnocení zaměřeném na farmakokinetiku byla pacientkám se SSc-IPP podána jednorázová dávka kombinující 30 µg ethinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu, a to před podáním a po podání nintedanibu v dávce 150 mg dvakrát denně po dobu nejméně 10 dní. Upravený podíl hodnot geometrických průměrů (90% CI) byl 117 % (108–127 %; C_{\max}) a 101 % (93–111 %; AUC_{0-tz}) u ethinylestradiolu a 101 % (90–113 %; C_{\max}) a 96 % (91–102 %; AUC_{0-tz}) u levonorgestrelu (n = 15), což ukazuje, že souběžné podávání nintedanibu nemá významný účinek na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu.

Vztah expozice-odpověď

Analýzy expozice a odpovědi u pacientů s IPF a jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem ukázaly slabý vztah mezi plazmatickou expozicí nintedanibu a zvýšením hladiny ALT a/nebo AST. Lepším prediktorem rizika rozvoje průjmu jakékoli intenzity může být skutečně podaná dávka, ačkoli plazmatickou expozici jako určující faktor rizika nelze vyloučit (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxikologie

Studie toxicity po podání jednorázové dávky potkanům a myším naznačily nízký potenciál nintedanibu k akutní toxicitě. V toxikologických studiích s opakovaným podáváním u mladých potkanů byly pozorovány ireverzibilní změny skloviny a dentinu na rychle rostoucích řezácích, ale nikoli na premolárech či molárech. Kromě toho bylo pozorováno rozšíření epifyzárních růstových plotének během růstových fází kostí, které bylo po vysazení přípravku reverzibilní. Tyto změny jsou známy i u jiných inhibitorů VEGFR-2 a mohou být považovány za skupinový účinek.

Ve studiích toxicity s jinými živočichy, než hlodavci byl pozorován průjem a zvracení spojené se snížením příjmu potravy a ztrátou tělesné hmotnosti.

U potkanů, psů a makaků jávských nebyl zjištěn nárůst hladin jaterních enzymů. Mírné zvýšení hladin jaterních enzymů, které nebylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky, jako je průjem, bylo zjištěno pouze u makaků rhesus.

Reprodukční toxicita

U potkanů byly embryofetální letalita a teratogenní účinky pozorovány při hladinách expozice nižších, než je expozice u člověka při maximální doporučené humánní dávce (MRHD) 150 mg dvakrát denně. Účinky na vývoj axiálního skeletu a na vývoj velkých cév byly rovněž zaznamenány při subterapeutických hladinách expozice.

U králíků byly embryofetální letalita a teratogenní účinky pozorovány při expozici přibližně 3krát vyšší než u MRHD, ale nejednoznačné účinky na embryofetální vývoj axiálního skeletu a srdce byly zaznamenány již při expozici nižší než MRHD, tedy 150 mg dvakrát denně.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů byly účinky na pre- a postnatální vývoj pozorovány při expozici nižší než MRHD.

Studie samčí fertility a časného embryonálního vývoje až do nidace u potkanů neprokázala účinky na samčí reprodukční soustavu a samčí fertilitu.

U potkanů byly malé dávky radioaktivně značeného nintedanibu nebo jeho metabolitů vyloučeny do mléka ($\leq 0,5$ % podané dávky).

Dvouleté studie kancerogenity u myši a potkanů nepřinesly žádné důkazy o kancerogenním potenciálu nintedanibu.

Studie genotoxicity nenaznačily žádný mutagenní potenciál nintedanibu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Triacylglyceroly se středním řetězcem

Tvrdý tuk

Polyglycerol(3)-dioleát

Tobolka

Želatina

Glycerol 85%

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Čištěná voda

Potiskový inkoust Puqod 100 mg měkké tobolky

Šelak

Karmín (E 120)

Propylenglykol (E 1520)

Simetikon

Potiskový inkoust Puqod 150 mg měkké tobolky

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Puqod 100 mg měkké tobolky

60 × 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových OPA/Al/PVC//Al blistrech

Puqod 150 mg měkké tobolky

30 × 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových OPA/Al/PVC//Al blistrech

60 × 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových OPA/Al/PVC//Al blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud dojde ke kontaktu s obsahem tobolky, je nutné si okamžitě umýt ruce velkým množstvím vody (viz bod 4.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

100 mg: 44/488/22-C

150 mg: 44/489/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 1. 2025