

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nintedanib STADA 100 mg mehke kapsule

Nintedanib STADA 150 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nintedanib STADA 100 mg mehke kapsule:

Ena mehka kapsula vsebuje nintedanibjev esilat, ki ustreza 100 mg nintedaniba.

Nintedanib STADA 150 mg mehke kapsule:

Ena mehka kapsula vsebuje nintedanibjev esilat, ki ustreza 150 mg nintedaniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

Nintedanib STADA 100 mg mehke kapsule

Breskove barve, neprozorna in podolgovata (16 mm dolžine) mehka kapsula, z rdečim črnilom vtisnjeno oznako "NT 100".

Nintedanib STADA 150 mg mehke kapsule

Rjava, neprozorna in podolgovata (17 mm dolžine) mehka kapsula, s črnim črnilom vtisnjeno oznako "NT 150".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nintedanib STADA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF).

Zdravilo Nintedanib STADA je indicirano tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (ILD - *interstitial lung diseases*) s progresivnim fenotipom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Nintedanib STADA je indicirano pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, za zdravljenje klinično pomembne progresivne fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB) (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo Nintedanib STADA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, mladostnikov in otrok, starih 6 let in več z intersticijsko pljučno boleznijo, povezano s sistemsko sklerozo (SSc-ILD).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli: Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem bolezni, za katere je zdravilo Nintedanib STADA odobreno.

Pediatrični bolniki: Zdravljenje se lahko uvede šele po vključitvi interdisciplinarnega tima (zdravniki, radiologi, patologi), ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB).

Odmerjanje

Odrasli

- idiopatska pljučna fibroza (IPF)
- druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB) s progresivnim fenotipom
- intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-IPB)

Priporočeni odmerek je 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, ki ga je treba jemati v približno 12-urnem razmiku.

Odmerek po 100 mg dvakrat na dan se priporoča samo za uporabo pri bolnikih, ki ne prenašajo odmerka po 150 mg dvakrat na dan.

Če bolnik pozabi vzeti priporočeni odmerek, naj ga ponovno vzame ob naslednjem načrtovanem času. Bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka, če odmerek izpusti. Ne sme se prekoračiti največjega priporočenega dnevnega odmerka 300 mg.

Prilagajanja odmerka

Poleg simptomatskega zdravljenja, če je potrebno, lahko obravnava neželenih učinkov pri zdravlilu Nintedanib STADA (glejte poglavji 4.4 in 4.8) vključuje zmanjšanje odmerka in začasno prekinitev, dokler specifični neželeni učinek ne bo izzvenel do ravni, ki omogoča nadaljevanje zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA lahko nadaljujete s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih) ali z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih). Če bolnik ne prenaša odmerka po 100 mg dvakrat na dan, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA ukiniti.

Če so driska, navzea in/ali bruhanje še vedno prisotni kljub ustrezni podporni oskrbi (vključno z antiemetičnim zdravljenjem), je morda treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih) ali s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih). V primeru, da huda driska, navzea in/ali bruhanje kljub simptomatskemu zdravljenju vztrajajo, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA ukiniti (glejte poglavje 4.4).

V primeru prekinitev zaradi zvišanja vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT) na > 3x zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN - *upper limit of normal*), se lahko zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA po vrnitvi vrednosti aminotransferaz na izhodiščno raven nadaljuje z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih), nato pa se lahko poveča na polni odmerek (150 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Posebna priporočila za zmanjšanje odmerka zaradi obvladovanja neželenih učinkov pri pediatrični populaciji so navedena v preglednici 1.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

- zdravljenje klinično pomembne progresivne fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB)
- zdravljenje intersticijske pljučne bolezni, povezane s sistemsko sklerozo (SSc-IPB)

Redno je treba spremljati rast, pri bolnikih z odprtimi epifizami pa se priporoča ocena sprememb epifizne rastne plošče z vsakoletnim slikanjem kosti. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki poslabšanja rasti ali spremembe epifizne rastne plošče, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Redno je treba opravljati zobozdravstveni pregled ustne votline vsaj vsakih 6 mesecev, dokler se ne zaključi razvoj zobovja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Priporočeni odmerek zdravila Nintedanib STADA za pediatrične bolnike, stare od 6 do 17 let, je odvisen od telesne mase bolnika in se daje dvakrat na dan, približno na 12 ur (glejte preglednico 1). Odmerek je treba med zdravljenjem prilagajati glede na telesno maso.

Preglednica 1: Odmerek zdravila Nintedanib STADA in priporočila za zmanjšani odmerek zdravila Nintedanib STADA v miligramih (mg) glede na telesno maso v kilogramih (kg) pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let

Razpon telesne mase	Odmerek zdravila Nintedanib STADA	Zmanjšani odmerek zdravila Nintedanib STADA *
13,5 ** - 22,9 kg	50 mg (dve 25-mg kapsuli) dvakrat na dan	25 mg (ena 25-mg kapsula) dvakrat na dan
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri 25-mg kapsule) dvakrat na dan	50 mg (dve 25-mg kapsuli) dvakrat na dan
33,5 – 57,4 kg	100 mg (ena 100-mg kapsula ali štiri 25-mg kapsule) dvakrat na dan	75 mg (tri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
57,5 kg in več	150 mg (ena 150-mg kapsula ali šest 25-mg kapsul) dvakrat na dan	100 mg (ena 100-mg kapsula ali štiri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
* Zmanjšani odmerek se priporoča pri otrocih in mladostnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) in za obvladovanje neželenih učinkov pri pediatrični populaciji. Za več informacij o obvladovanju neželenih učinkov zdravila glejte zgoraj.		
** Telesna masa manjša od 13,5 kg: Zdravljenje je treba prekiniti, če bolnikova telesna masa pade pod 13,5 kg.		

Opomba: Za odmerke, ki so nižji od 100 mg, so na trgu na voljo druga zdravila pod različnimi blagovnimi znamkami.

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih na splošno niso opazili razlike glede varnosti in učinkovitosti. Začetnega odmerka pri starejših bolnikih ni treba vnaprej prilagoditi. Vendar je verjetneje, da bodo bolniki, stari 75 let ali več, potrebovali zmanjšanje odmerka za obvladovanje neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Odraslim in pediatričnim bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro začetnega odmerka ni treba prilagajati. Varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike nintedaniba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) niso proučevali.

Jetrna okvara

Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je priporočeni odmerek zdravila Nintedanib STADA 100 mg dvakrat dnevno na približno 12 ur. Pri pediatričnih bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) se priporoča zmanjšani začetni odmerek (glejte preglednico 1). Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja zaradi obvladovanja neželenih učinkov.

Varnosti in učinkovitosti nintedaniba niso proučili pri odraslih in pediatričnih bolnikih z jetrno okvaro, razvrščeno kot B ali C po Child Pughovi lestvici. Zdravljenja odraslih in pediatričnih bolnikov z zmerno (Child Pugh B) in hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro z nintedanibom se ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti nintedaniba niso proučili pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 6 let, zato se zdravljenja z nintedanibom pri otrocih, mlajših od 6 let, ne priporoča. Nintedaniba niso preučevali pri bolnikih s telesno maso pod 13,5 kg in zato pri tej populaciji ni priporočljiv (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Nintedanib STADA je namenjeno peroralni uporabi. Kapsule je treba zaužiti s hrano, pogoltniti cele z vodo in se jih ne sme žvečiti.

Kapsule se ne sme odpreti ali drobiti (glejte poglavje 6.6). Kapsule zdravila Nintedanib STADA se lahko vzame z majhno količino (eno čajno žličko) mehke hrane, ki je hladna ali ima sobno temperaturo, na primer z jabolčno čežano ali čokoladnim pudngom, in jih je treba takoj pogoltniti, brez žvečenja, da ostanejo cele.

4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni prebavil

Driska

V kliničnih preskušanjih je bila driska najpogostejši neželeni učinek prebavil, o katerem so poročali (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov je bil neželen učinek blag do zmeren in se je pojavil v prvih 3 mesecih zdravljenja.

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih primerih driske s posledično dehidracijo in elektrolitskimi motnjami. Bolnike je treba zdraviti takoj, ko se pojavijo prvi znaki, in sicer z ustrezno hidracijo in zdravili proti driski, npr. loperamidom, včasih je treba zmanjšati odmerek ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje z zdravilom Nilotinib STADA lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom ali s polnim odmerkom (glejte poglavje 4.2). Pri trdovratni hudi driski, ki se na simptomatsko zdravljenje ne odziva, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA ukiniti.

Navzea in bruhanje

Pogosta neželena učinka prebavil sta bila navzea in bruhanje (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov z navzeo in bruhanjem je bil dogodek blag do zmeren. V kliničnih preskušanjih so zaradi navzee ukinitvi

zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA pri do 2,1 % bolnikov, zaradi bruhanja pa so zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA prekinili pri do 1,4 % bolnikov.

Pri trdovratnih simptomih, ki kljub podporni oskrbi ne izginejo (vključno z zdravljenjem z antiemetiki), je morda treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje z zmanjšanim odmerkom ali s polnim odmerkom (glejte poglavje 4.2, Prilaganje odmerka). Pri trdovratnih simptomih je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA ukiniti.

Delovanje jeter

Varnosti in učinkovitosti nintedaniba niso proučevali pri bolnikih z zmerno (Child Pugh B) ali hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro. Zato zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA za te bolnike ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2). Na podlagi večje izpostavljenosti se lahko poveča tudi tveganje za neželene učinke pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A). Odrasle bolnike z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je treba zdraviti z nižjim odmerkom zdravila Nintedanib STADA (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri zdravljenju z nintedanibom so opazili poškodbe jeter, povzročene z zdravilom, vključno s hudo poškodbo jeter s smrtnim izidom. Večina jetrnih dogodkov se je pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja. Zato je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Nintedanib STADA in v prvem mesecu zdravljenja določiti raven jetrnih transaminaz in bilirubina. Bolnike je treba v naslednjih dveh mesecih zdravljenja spremljati v rednih intervalih, nato pa periodično, npr. ob vsakem obisku bolnika ali kot je klinično indicirano.

Povečanja jetrnih encimov (ALT, AST, alkalne-fosfataze v krvi (ALKP) in gama-glutamyltransferaze (GGT), glejte poglavje 4.8) in bilirubina so bila v večini primerov reverzibilna po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe. Če so izmerjene vrednosti transaminaz (AST ali ALT) $> 3 \times \text{ULN}$, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Nintedanib STADA, bolnika pa je treba natančno spremljati. Ko se transaminaze vrnejo na izhodiščne vrednosti, se lahko zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA nadaljuje s polnim odmerkom ali z zmanjšanim odmerkom, nato pa postopoma zvišuje do polnega odmerka (glejte poglavje 4.2, Prilaganje odmerka). Če so zvišane vrednosti jetrnih testov povezane s kliničnimi znaki ali simptomi poškodbe jeter, npr. z zlatenico, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA trajno ukiniti. Raziskati je treba alternativne vzroke za zvečanje jetrnih encimov.

Pri odraslih bolnikih z majhno telesno maso ($< 65 \text{ kg}$), bolnikih azijske rase in ženskah obstaja večje tveganje za povečanje ravni jetrnih encimov. Izpostavljenost nintedanibu se linearno veča z bolnikovo starostjo, kar lahko povzroči večje tveganje za povečanje ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 5.2). Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov s temi dejavniki tveganja.

Delovanje ledvic

Pri uporabi nintedaniba so poročali o primerih ledvične okvare/odpovedi, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z nintedanibom je treba bolnike spremljati, posebna pozornost pa je potrebna pri tistih bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za ledvično okvaro/odpoved. V primeru ledvične okvare/odpovedi je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.2, Prilaganje odmerka).

Krvavitve

Zaviranje receptorja vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGFR - *vascular endothelial growth factor receptor*) lahko poveča tveganje za krvavitve.

Bolniki z znanim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z dedno nagnjenostjo h krvavitvam ali tisti, ki so pred začetkom zdravljenja z zdravilom prejeli polne odmerke antikoagulantov, niso bili vključeni v klinična preskušanja. V obdobju trženja zdravila so poročali o neresnih in resnih krvavitvah, od katerih je

bilo nekaj s smrtnim izidom (vključno pri bolnikih, ki niso zdravljeni z antikoagulant, in tistih, ki so zdravljeni z antikoagulant ali drugimi zdravili, ki bi lahko povzročili krvavitve). Zato se lahko ti bolniki z zdravilom Nintedanib STADA zdravijo le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj.

Arterijski trombembolični dogodki

Bolniki z miokardnim infarktom ali možgansko kapjo v nedavni anamnezi so bili iz kliničnih preskušanj izključeni. V kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih so o arterijskih trombemboličnih dogodkih poročali redko (INPULSIS: 2,5 % pri bolnikih v skupini z nintedanibom in 0,7 % pri bolnikih v skupini s placebom; INBUILD: 0,9 % pri bolnikih v skupini z nintedanibom in 0,9 % pri bolnikih v skupini s placebom; SENSICIS: 0,7 % pri bolnikih v skupini z nintedanibom in 0,7 % pri bolnikih v skupini s placebom). V preskušanju INPULSIS je doživel miokardni infarkt večji odstotek bolnikov v skupini z nintedanibom (1,6%) v primerjavi s skupino s placebom (0,5%), medtem ko so bili neželeni učinki, ki kažejo na ishemično bolezen srca, enakomerno razporejeni med skupino z nintedanibom in skupino s placebom. V preskušanju INBUILD so o miokardnem infarktu poročali z nizko pogostnostjo: pri 0,9 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 0,9 % bolnikov v skupini s placebom. V preskušanju SENSICIS so o miokardnem infarktu poročali z nizko pogostnostjo v skupini, ki je prejela placebo (0,7 %), v skupini, ki je prejela nintedanib, pa o njem niso poročali.

Pri zdravljenju bolnikov z večjim srčno žilnim tveganjem, vključno z znano koronarno arterijsko boleznijo, je potrebna previdnost. Če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi akutne miokardne ishemije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Nintedanib STADA je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Venska trombembolija

V kliničnih preskušanjih niso opazili povečanega tveganja za vensko trombembolijo pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom. Zaradi mehanizma delovanja nintedaniba je lahko pri bolnikih tveganje za trombembolične dogodke večje.

Predrtje prebavil in ishemični kolitis

V kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bila pogostnost bolnikov s predrtjem do 0,3 % tako v preizkusni kot tudi v kontrolni skupini. Zaradi mehanizma delovanja nintedaniba je lahko pri bolnikih tveganje za predrtje prebavil večje. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih predrtja prebavil in primerih ishemičnega kolitisa, od katerih jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. Posebno pozornost je treba nameniti zdravljenju bolnikov s predhodno abdominalno operacijo, peptično razjedo, divertikularno boleznijo v anamnezi ali bolnikom, ki sočasno jemljejo kortikosteroide ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Zdravilo Nintedanib STADA se lahko uvede najmanj 4 tedne po abdominalni operaciji. Zdravljenje z zdravilom Nintedanib STADA je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se pojavi predrtje prebavil ali ishemični kolitis. Izjemoma je dovoljeno zdravilo Nintedanib STADA ponovno uvesti, ko ishemični kolitis povsem izzveni in po skrbni oceni bolnikovega stanja in drugih dejavnikov tveganja.

Nefrotska proteinurija in trombotična mikroangiopatija

V obdobju trženja zdravila so poročali o zelo malo primerih nefrotske proteinurije z okvaro delovanja ledvic ali brez nje. Histološki izvidi v posameznih primerih so bili skladni z glomerulno mikroangiopatijo z ledvičnimi trombusi ali brez njih. Po ukinitvi nintedaniba so simptomi izzveneli, v nekaterih primerih pa so opazili rezidualno proteinurijo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi nefrotskega sindroma, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Zaviralci poti VEGF so povezani s trombotično mikroangiopatijo (TMA), vključno z zelo malo kliničnimi primeri pri uporabi nintedaniba. Če se pri bolniku, ki prejema nintedanib, pojavijo laboratorijske ali klinične spremembe, povezane s TMA, je treba zdravljenje z nintedanibom prekiniti in skrbno oceniti, ali je prisotna TMA.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

V obdobju trženja zdravila so poročali, da je v nekaterih primerih prišlo do sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome).

PRES je nevrolška motnja (potrjena s slikanjem z magnetno resonanco), ki se lahko kaže z glavobolom, hipertenzijo, motnjami vida, epileptičnimi napadi, letargijo, zmedenostjo in drugimi motnjami vida in nevrolškimi motnjami ter je lahko smrtna. O PRES so poročali pri drugih zaviralcih VEGF.

Če obstaja sum na PRES, je treba zdravljenje z nintedanibom prekiniti. Ponovna uvedba zdravljenja z nintedanibom pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti že pojavil sindrom PRES, ni znana in mora o njej presoditi zdravnik.

Hipertenzija

Dajanje zdravila Nintedanib STADA lahko zviša krvni tlak. Sistemski krvni tlak je treba meriti periodično in kot je klinično indicirano.

Pljučna hipertenzija

Podatkov o uporabi nintedaniba pri bolnikih s pljučno hipertenzijo je malo.

Bolniki z resno pljučno hipertenzijo (srčni indeks ≤ 2 l/min/m² ali parenteralni epoprostenol/treprostinil ali resna odpoved desnega prekata) so bili izključeni iz preskušanj INBUILD in SENSICIS.

Zdravila Nintedanib STADA se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo pljučno hipertenzijo. Pri bolnikih z blago do zmerno pljučno hipertenzijo se priporoča pozorno spremljanje.

Zapleti s celjenjem rane

V kliničnih preskušanjih niso opazili večje pogostnosti slabšega celjenja ran. Zaradi mehanizma delovanja lahko nintedanib poslabša celjenje ran. Študij za proučevanje učinka nintedaniba na celjenje ran niso opravili. Zdravilo Nintedanib STADA je zato dovoljeno uvesti ali v primeru perioperativne prekinitve nadaljevati njegovo jemanje le na podlagi klinične ocene ustreznega celjenja rane.

Sočasno dajanje s pirfenidonom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in pirfenidona preučevali pri bolnikih z IPF. Ti rezultati niso dokazali pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med nintedanibom in pirfenidonom, kadar se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 5.2). Zaradi podobnosti varnostnega profila obeh zdravil lahko pričakujemo kombinirane neželene reakcije, vključno z neželenimi učinki prebavil in jetrnimi neželenimi učinki. Razmerje med koristjo in tveganjem sočasnega zdravljenja s pirfenidonom ni bilo ugotovljeno.

Učinek na interval QT

V programu kliničnega preskušanja z nintedanibom niso opazili podaljšanja intervala QT (poglavje 5.1). Ker je znano, da nekateri drugi zaviralci tirozin-kinaze učinkujejo na interval QT, je potrebna previdnost pri dajanju nintedaniba bolnikom, pri katerih se lahko razvije podaljšanje intervala QTc.

Pediatrična populacija

Podatki o uporabi nintedaniba pri pediatričnih bolnikih so omejeni na majhno podskupino fibrozirajočih intersticijskih pljučnih bolezni (glejte poglavje 5.1). V tej podskupini niso zajete vse etiologije, povezane s progresivno fibrozirajočo intersticijsko pljučno boleznijo, pri pediatričnih bolnikih.

Pri pediatričnih bolnikih obstaja večja negotovost glede obsega koristi zdravljenja kot pri odraslih.

Zgoraj navedene previdnostne ukrepe za odrasle bolnike je treba upoštevati tudi pri pediatrični populaciji.

Za posebna priporočila za zmanjšanje odmerka pri pediatrični populaciji glejte preglednico 1.

Posebnosti pri pediatrični populaciji so podrobno opisane v nadaljevanju:

Razvoj kosti in rast

V predkliničnih študijah so opazili reverzibilne spremembe epifizne rastne plošče (glejte poglavje 5.3). V pediatričnem kliničnem preskušanju med prejetjem nintedaniba niso opazili pomembne upočasnitve rasti. Vendar pa podatki o dolgoročni varnosti pri pediatričnih bolnikih niso na voljo.

Rast je treba redno spremljati, pri bolnikih z odprtimi epifizami pa se priporoča ocena sprememb epifizne rastne plošče z vsakoletnim slikanjem kosti. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki poslabšanja rasti ali spremembe epifizne rastne plošče, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Motnje v razvoju zob

V predkliničnih študijah so opazili motnje v razvoju zob (glejte poglavje 5.3). V pediatričnem kliničnem preskušanju tveganja za motnje v razvoju zob niso potrdili.

Kot previdnostni ukrep je treba redno opravljati zobozdravstveni pregled ustne votline vsaj vsakih 6 mesecev, dokler se ne zaključi razvoj zobovja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib je substrat P-gp (glejte poglavje 5.2). Sočasno dajanje z močnim zaviralcem P-gp, ketokonazolom, je povečalo izpostavljenost nintedanibu za 1,61-krat na podlagi AUC in za 1,83-krat na podlagi C_{max} v namenskih študijah medsebojnega delovanja zdravil. V njih se je ob sočasnem dajanju močnega induktorja P-gp rifampicina izpostavljenost nintedanibu zmanjšala za 50,3 % na podlagi AUC in za 60,3 % na podlagi C_{max} v primerjavi z dajanjem samega nintedaniba. Pri sočasnem dajanju z zdravilom Nintedanib STADA lahko močni zaviralci P-gp (npr. ketokonazol, eritromicin ali ciklosporin) povečajo izpostavljenost nintedanibu. V teh primerih je treba pri bolnikih skrbno spremljati prenašanje nintedaniba. Zaradi neželenih učinkov bo zdravljenje z nintedanibom mogoče treba prekiniti, zmanjšati odmere ali ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Močni induktorji P-gp (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) lahko zmanjšajo izpostavljenost nintedanibu. Razmisliti je treba o alternativnem sočasnem zdravilu, ki P-gp inducira le malo ali pa sploh ne.

Encimi citokroma (CYP)

Le manjši obseg biotransformacije nintedaniba poteka po poteh CYP. V predkliničnih študijah nintedanib in njegovi presnovki, prosta kislina BIBF 1202 in njen glukuronid BIBF 1202, niso zavirali ali inducirali encimov CYP (glejte poglavje 5.2). Na podlagi presnove s CYP velja, da je verjetnost medsebojnega delovanja zdravil z nintedanibom majhna.

Sočasno dajanje z drugimi zdravili

Sočasno dajanje nintedaniba s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi ni v pomembni meri spremenilo farmakokinetike peroralnih hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 5.2).

Sočasno dajanje nintedaniba z bosentanom ni spremenilo farmakokinetike nintedaniba (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Nintedanib lahko povzroči poškodbe ploda pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z nintedanibom ne zanosijo in naj ob uvedbi zdravljenja, med zdravljenjem z nintedanibom ter še najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo visokoučinkovite metode kontracepcije. Nintedanib nima pomembnega vpliva na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu in levonorgestrelu (glejte poglavje 5.2). Učinkovitost peroralnih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša zaradi bruhanja in/ali driske ali drugih stanj, ki lahko vplivajo na absorpcijo. Ženskam, ki jemljejo peroralne hormonske kontraceptive in pri katerih se pojavijo ta stanja, je treba svetovati, naj uporabljajo drugo visokoučinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi nintedaniba pri nosečnicah, vendar predklinične študije pri živalih kažejo, da ima lahko zdravilna učinkovina vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker lahko nintedanib tudi pri ljudeh poškoduje plod, se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3), pred zdravljenjem z nintedanibom in med zdravljenjem, kot je ustrezno, pa je treba opraviti test nosečnosti.

Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo zdravnika ali farmacevta, če med zdravljenjem z nintedanibom zanosijo.

Če bolnica med uporabo nintedaniba zanosi, je treba zdravljenje ukiniti in bolnico seznanimi z možno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni podatkov o izločanju nintedaniba in njegovih presnovkov v materino mleko. Predklinične študije kažejo, da se pri podganah v obdobju laktacije v mleko izloča majhna količina nintedaniba in njegovih presnovkov ($\leq 0,5$ % uporabljenega odmerka). Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z nintedanibom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Na podlagi predkliničnih preiskav ni znakov vpliva na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Študije subkronične in kronične toksičnosti niso pokazale, da bi sistemska izpostavljenost, primerljiva izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh, 150 mg dvakrat na dan, imela škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nintedanib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj bodo med vožnjo ali upravljanjem s stroji med zdravljenjem z nintedanibom previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila najpogostejši neželeni učinki, povezani z uporabo nintedaniba, vključujejo drisko, navzeo in bruhanje, bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase in zvečanje jetrnih encimov.

Za obravnavo izbranih neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Preglednica 2 prikazuje povzetek neželenih učinkov zdravila po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov po kategoriji pogostnosti

Organski sistem prednostni izraz	Pogostnost		
	idiopatska pljučna fibroza	druge kronične fibrozirajoče ILD s progresivnim fenotipom	intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
trombocitopenija	občasni	občasni	občasni
Presnovne in prehranske motnje			
zmanjšana telesna masa	pogosti	pogosti	pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	pogosti
dehidracija	občasni	občasni	neznana pogostnost
Bolezni živčevja			
glavobol	pogosti	pogosti	pogosti
sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Srčne bolezni			
miokardni infarkt	občasni	občasni	neznana pogostnost
Žilne bolezni			
krvavitev (glejte poglavje 4.4)	pogosti	pogosti	pogosti
hipertenzija	občasni	pogosti	pogosti
anevrizme in disekcije arterij	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni prebavil			
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bolečine v trebuhu	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bruhanje	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	občasni	neznana pogostnost
kolitis	občasni	občasni	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
poškodba jeter zaradi zdravila	občasni	pogosti	občasni
zvečana vrednost jetrnih encimov	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvečana vrednost alanin- aminotransferaze (ALT)	pogosti	zelo pogosti	pogosti
zvečana vrednost aspartat- aminotransferaze (AST)	pogosti	pogosti	pogosti

Organski sistem prednostni izraz	Pogostnost		
	idiopatska pljučna fibroza	druge kronične fibrozirajoče ILD s progresivnim fenotipom	intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemske sklerozo
zvečana vrednost gama- glutamil-transferaze (GGT)	pogosti	pogosti	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni	občasni	neznana pogostnost
zvečana vrednost alkalne- fosfataze v krvi (ALKP)	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaj	pogosti	pogosti	občasni
pruritus	občasni	občasni	občasni
alopecija	občasni	občasni	neznana pogostnost
Bolezni sečil			
ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost	neznana pogostnost	občasni
proteinurija	občasni	občasni	neznana pogostnost

Opis izbranih neželenih učinkov

Driska

V kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1) je bil najpogostejši neželen učinek v prebavilih, o katerem so poročali, driska. Pri večini bolnikov je bil učinek blag do zmeren. Več kot dve tretjini bolnikov, ki so imeli drisko, je o prvem pojavu driske poročalo že v prvih treh mesecih zdravljenja. Pri večini bolnikov so dogodke obravnavali z zdravili proti driski, zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Pregled pojavljanja driske v kliničnih preskušanjih je zajet v preglednici 3:

Preglednica 3: Driska v kliničnih preskušanjih v 52 tednih

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	placebo	nintedanib	placebo	nintedanib	placebo	nintedanib
driska	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
huda driska	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
driska, zaradi katere so zmanjšali odmerek nintedaniba	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
driska, zaradi katere so ukinili zdravljenje z nintedanibom	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Zvečanje vrednosti jetrnih encimov

V preskušanjih INPULSIS so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4) poročali pri 13,6 % bolnikov, zdravljenih z nintedanibom, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 2,6 % bolnikov. V preskušanju INBUILD so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 22,6 % bolnikov, ki so prejeli nintedanib, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 5,7 % bolnikov. V preskušanju SENSCIS so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli nintedanib, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 3,1 % bolnikov. Zvečanja vrednosti jetrnih encimov so bila reverzibilna in niso povzročila klinično zaznavnega obolenja jeter.

Za nadaljnje informacije o posebnih populacijah, priporočene ukrepe in prilagajanje odmerjanja v primeru driske in zvečane vrednosti jetrnih encimov glejte poglavji 4.4 in 4.2.

Krvavitev

V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost bolnikov, pri katerih se je pojavila krvavitev, nekoliko višja pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, ali pa je bila med obema skupinama primerljiva (INPULSIS: pri 10,3 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 7,8 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 11,1 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 12,7 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 11,1 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 8,3 % bolnikov v skupini s placebom). Najpogostejša krvavitev, o kateri so poročali, je bila epistaksa, ki ni bila resna. Resne krvavitve so se pojavile z nizko pogostnostjo v 2 zdravljenih skupinah (INPULSIS: pri 1,3 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 1,4 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 0,9 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 1,5 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 1,4 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 0,7 % bolnikov v skupini s placebom).

Krvavitve v obdobju trženja zdravila vključujejo prebavila, dihalna in osrednji živčni sistem, vendar niso omejene nanje, najbolj pogoste pa so krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Proteinurija

V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost bolnikov, pri katerih se je pojavila proteinurija, majhna in primerljiva med obema skupinama (INPULSIS: pri 0,8 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 0,5 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 1,5 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 1,8 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 1,0 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 0,0 % bolnikov v skupini s placebom). O nefrotskem sindromu v kliničnih preskušanjih niso poročali. V obdobju trženja zdravila so poročali o zelo malo primerih nefrotske proteinurije z okvaro delovanja ledvic ali brez nje. Histološki izvidi v posameznih primerih so bili skladni z glomerulno mikroangiopatijo z ledvičnimi trombusi ali brez njih. Po ukinitvi nintedaniba so simptomi izzveneli, v nekaterih primerih pa so opazili rezidualno proteinurijo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi nefrotskega sindroma, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti nintedaniba pri pediatričnih bolnikih je malo.

Skupno 39 bolnikov, starih od 6 do 17 let, so zdravili v 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki mu je sledilo odprto zdravljenje z nintedanibom, ki je trajalo različno dolgo (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, povezani z nintedanibom, o katerih so najpogosteje poročali v s placebom nadzorovanem obdobju, so bili driska (38,5 %), bruhanje (26,9 %), navzea (19,2 %), bolečine v trebuhu (19,2 %) in glavobol (11,5 %), kar je skladno z varnostnim profilom, opaženim pri odraslih bolnikih z IPF, drugimi kroničnimi fibrozirajočimi ILD s progresivnim fenotipom in SSc-ILD.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, o katerih so poročali v povezavi z nintedanibom v s placebom nadzorovanem obdobju, so bile poškodba jeter (3,8 %) in zvišane vrednosti na izvidih preiskav delovanja jeter (3,8 %). Zaradi omejenih podatkov ni jasno, ali je tveganje za poškodbo jeter, povzročeno z zdravilom, pri otrocih podobno kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi predkliničnih ugotovitev so v kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih spremljali morebitna tveganja za kosti, rast in razvoj zob (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.3).

Delež bolnikov s patološkimi spremembami epifiznih rastnih plošč, ki so se pojavile med zdravljenjem; ta delež je bil po 24 tednih podoben v obeh zdravljenih skupinah (7,7 % v obeh zdravljenih skupinah). Po 52 tednih je bil delež bolnikov s patološkimi spremembami 11,5 % za nintedanib/nintedanib in 15,4 % za placebo/nintedanib.

Delež bolnikov s patološkimi spremembami, ki so se pojavile med zdravljenjem in so jih opazili med pregledom zob ali med slikanjem; ta delež je po 24 tednih znašal 46,2 % v skupini z nintedanibom in 38,5 % v skupini s placebom. Po 52 tednih je bil delež bolnikov s patološkimi spremembami 50,0 % za nintedanib/nintedanib in 46,2 % za placebo/nintedanib.

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatričnih bolnikih niso na voljo. Morebiten vpliv na rast, razvoj zob, puberteto in tveganje za poškodbo jeter ni povsem jasen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ali zdravljenja za preveliko odmerjanje nintedaniba ni. Dva bolnika v programu onkologije sta dobivala prevelik odmerek do največ 600 mg dvakrat na dan do osem dni. Neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili skladni z znanim varnostnim profilom nintedaniba, tj. zvečanje vrednosti jetrnih encimov in prebavni simptomi. Oba bolnika sta po teh neželenih učinkih okrevala. V preskušanju INPULSIS je bil en bolnik nenamerno izpostavljen odmerku 600 mg na dan skupaj 21 dni. Neželeni učinek, ki ni bil ocenjen kot resen (nazofaringitis) se je pojavil in razrešil v obdobju nepravilnega odmerjanja, o drugih neželenih učinkih pa niso poročali. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje prekiniti in takoj uvesti ustrezne splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EX09.

Mehanizem delovanja

Nintedanib je zaviralec tirozin-kinaze v obliki majhne molekule, vključno z receptorji rastnega faktorja iz trombocitov (PDGFR - *platelet derived growth factor receptors*) α in β , receptorjev rastnega faktorja fibroblastov (FGFR - *fibroblast growth factor receptors*) 1-3 in receptorjev žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGFR - *vascular endothelial growth factor receptors*) 1-3. Poleg tega nintedanib zavira kinazo lck (za limfocite specifično tirozin-protein kinazo), kinazo lin (tirozin-protein kinazo lin), kinazo src (proto-onkogeno tirozin-protein kinazo src) in kinazo CSF1R (receptor kolonije spodbujajočega dejavnika 1). Nintedanib se kompetitivno veže na vezavno mesto adenozin trifosfata (ATP) teh kinaz in prepreči kaskade znotrajceličnega signaliziranja, ki so dokazano vključene v patogenezo remodeliranja fibroznega tkiva pri intersticijskih pljučnih boleznih.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* s človeškimi celicami so pokazale, da nintedanib zavira procese, za katere se sklepa, da so vključeni v začetek fibrozne patogeneze, sprostitve profibroznih mediatorjev iz monocitov periferne krvi in polarizacijo makrofagov v alternativno aktivirane makrofage. Izkazalo se je, da nintedanib zavira osnovne procese pri fibrozi organov, proliferaciji in migraciji fibroblastov ter njihovi transformaciji v aktiven miofibroblasten fenotip in pri izločanju izvenceličnega matriksa. V študijah na živalih je pri številnih modelih IPF, SSc/SSc-ILD, intersticijske pljučne bolezni, povezane z revmatoidnim artritisom (RA-ILD) in fibrozah drugih organov, nintedanib pokazal protivnetne učinke in protifibrozne učinke v pljučih, koži, srcu, ledvicah in jetrih. Nintedanib je dejaven tudi v žilah. Zmanjšal je apoptozo dermalnih mikrovaskularnih endotelijskih celic in omilil pljučno vaskularno remodeliranje, pri čemer je zmanjšal proliferacijo vaskularnih gladkomišičnih celic, debelino sten pljučnih žil in odstotek okludiranih pljučnih žil.

Klinična učinkovitost in varnost

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

Klinično učinkovitost nintedaniba so preučili pri bolnikih z IPF v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III z identično zasnovo (INPULSIS-1 (1199.32) in INPULSIS-2 (1199.34)). Bolniki s predvideno izhodiščno vrednostjo FVC < 50 % ali predvideno izhodiščno vrednostjo difuzijske zmogljivosti za ogljikov monoksid (DLCO korigirano z vrednostjo hemoglobina) < 30 %, so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Bolnike so v razmerju 3:2 randomizirali za 52-tedensko zdravljenje z nintedanibom 150 mg ali placebom dvakrat na dan.

Primarni opazovani dogodek je bila letna stopnja upada forsirane vitalne kapacitete (FVC - *Forced Vital Capacity*). Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili sprememba skupnega seštevka od izhodišča po vprašalniku o dihanju bolnišnice St. Georg (SGRQ - *Saint George's Respiratory Questionnaire*) v 52. tednu in čas do prvega akutnega poslabšanja IPF.

Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) se je značilno zmanjšala pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Učinek zdravljenja je bil v obeh preskušanjih skladen. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 4.

Preglednica 4: Letna stopnja upada FVC (ml) v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki -zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število analiziranih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Ocena ¹ (SE) upada v 52 tednih	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Primerjava s placebo						
Razlika ¹		125,3		93,7		109,9

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
95 % IZ		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
vrednost p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

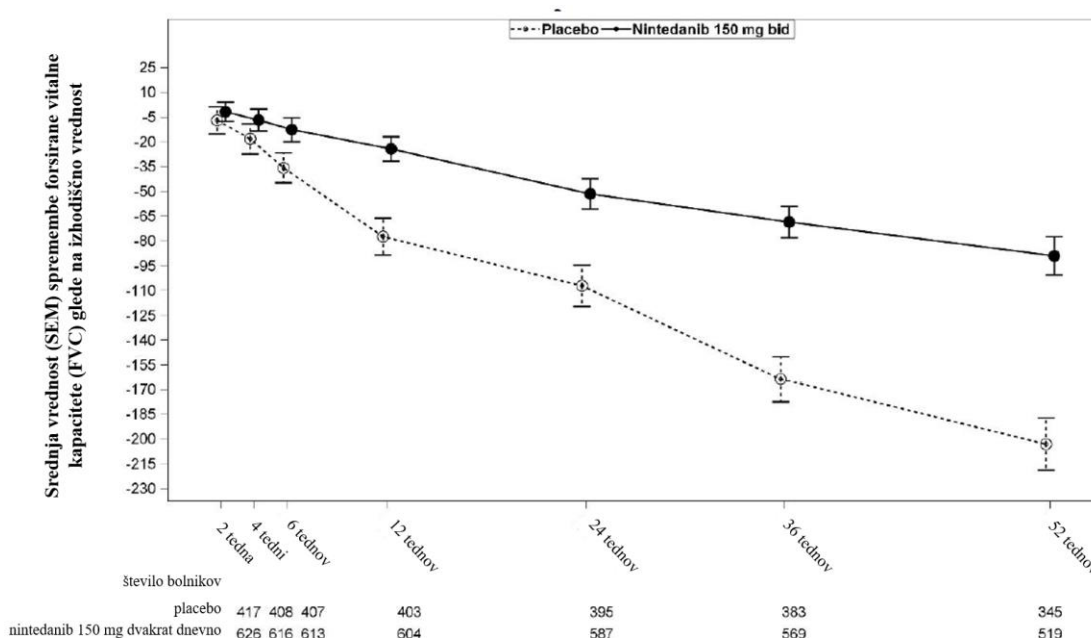
¹ Ocenjeno na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela.

IZ: interval zaupanja

V analizi občutljivosti, kjer so domnevali, da bo upad FVC po zadnji opaženi vrednosti pri bolnikih z manjkajočimi podatki v 52. tednu enak kot pri vseh bolnikih, ki so prejeli placebo, je bila prilagojena razlika v letni stopnji upada med nintedanibom in placebom 113,9 ml/leto (95 % IZ 69,2; 158,5) v študiji INPULSIS-1 in 83,3 ml/leto (95 % IZ 37,6; 129,0) v študiji INPULSIS-2.

Za razvoj spremembe od izhodišča glede na čas v obeh skupinah zdravljenja na podlagi združene analize študij INPULSIS-1 in INPULSIS-2 glejte sliko 1.

Slika 1: Povprečna (SEM) opažena sprememba FVC od izhodišča (ml) glede na čas, združeni študiji INPULSIS-1 in INPULSIS-2



bid = dvakrat na dan

Analiza odzivnih FVC

V obeh preskušanjih INPULSIS je bil delež odzivnih FVC, opredeljen kot bolniki z absolutnim upadom napovedanega % FVC do 5 % (meja, ki nakazuje na večje tveganje za smrtnost pri IPF), značilno višji v skupini z nintedanibom v primerjavi s placebom. Podobne rezultate so opazili v analizah z bolj konservativnim pragom 10 %. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 5.

Preglednica 5: Delež odzivnih FVC pri 52. tednih v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in

združeni podatki - zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število analiziranih bolnikov	204	309	219	329	423	638
5 % prag						
število (%) odzivnih ¹ FVC	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Primerjava s placebo						
razmerje obojov		1,85		1,79		1,84
95 % IZ		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
vrednost p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % prag						
število (%) odzivnih ¹ FVC	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
primerjava s placebo						
razmerje obojov		1,91		1,29		1,58
95 % IZ		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
vrednost p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Odzivni bolniki so tisti brez absolutnega upada nad 5 % ali več kot 10 % napovedane FVC %, odvisno od praga, z ocenitvijo FVC pri 52 tednih.

² Na podlagi logistične regresije.

Čas do napredovanja bolezni (≥ 10 % absolutni upad napovedanega % FVC ali smrt)

V obeh preskušanjih INPULSIS se je tveganje za napredovanje bolezni statistično pomembno zmanjšalo pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom, v primerjavi s placebo. V združeni analizi je bilo razmerje tveganja (HR-hazard ratio) 0,60, kar kaže na 40 % zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom, v primerjavi s placebo.

Preglednica 6: Pogostnost bolnikov z ≥ 10 % absolutnim poslabšanjem FVC ali smrtjo v 52. tednih in analiza časa do poslabšanja v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki-zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
bolniki z dogodki, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
primerjava s placebo ¹						
vrednost p ²		0,0001		0,0054		<0,0001
razmerje tveganja ³		0,53		0,67		0,60
95 % IZ		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni).

² Na podlagi testa log-rank.

³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.

Sprememba od izhodišča v skupnem seštevku SGRQ v 52. tednu

V združeni analizi preskušanj INPULSIS je bil izhodiščni seštevke SGRQ 39,51 v skupini z nintedanibom in 39,58 v skupini s placebom. Ocenjena povprečna sprememba skupnega seštevka SGRQ od izhodišča do 52. tedna je bila manjša v skupini z nintedanibom (3,53), kot v skupini s placebom (4,96), z razliko med skupinama zdravljenja -1,43 (95 % IZ: -3,09; 0,23; p=0,0923). Na splošno je bil učinek nintedaniba na z zdravjem povezano kakovost življenja, izmerjene kot skupni seštevke SGRQ, skromen, kar kaže na manjše poslabšanje kot pri placebu.

Čas do prvega akutnega poslabšanja IPF

V združeni analizi preskušanj INPULSIS je bilo tveganje opaženega prvega akutnega poslabšanja številčno manjše pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi s placebom. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 7.

Preglednica 7: Pogostnost bolnikov z akutnimi poslabšanji IPF v 52. tednih in analiza časa do prvega poslabšanja na podlagi dogodkov, o katerih so poročali raziskovalci v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki - zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
bolniki z dogodki, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
primerjava s placebom ¹						
vrednost p ²		0,6728		0,0050		0,0823
razmerje tveganja ³		1,15		0,38		0,64
95 % IZ		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni).

² Na podlagi testa log-rank.

³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.

V vnaprej specificirani analizi občutljivosti je bila pogostnost bolnikov z vsaj 1 ovrednotenim poslabšanjem, ki se je pojavilo v 52 tednih, manjša v skupini z nintedanibom (1,9 % bolnikov) kot v skupini s placebom (5,7 % bolnikov). Čas do analize dogodka ovrednotenega poslabšanja z uporabo združenih podatkov je pokazal razmerje tveganja (HR-hazard ratio) 0,32 (95 % IZ 0,16; 0,65; p=0,0010).

Analiza preživetja

V vnaprej specificirani združeni analizi podatkov preživetja v preskušanjih INPULSIS je bila celokupna smrtnost v 52 tednih manjša v skupini z nintedanibom (5,5 % bolnikov) kot v skupini s placebom (7,8 % bolnikov). Analiza časa do smrti je pokazala, da je HR 0,70 (95 % IZ 0,43; 1,12; p=0,1399). Rezultati vseh opazovanih dogodkov preživetja (kot so smrtnost med zdravljenjem in smrtnost zaradi dihal) je pokazala dosledno številčno razliko v korist nintedaniba.

Preglednica 8: Smrtnost zaradi vseh razlogov v 52. tednih v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki - zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
bolniki z dogodki, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
primerjava s placebom ¹						
vrednost p ²		0,2880		0,2995		0,1399
razmerje tveganja ³		0,63		0,74		0,70
95 % IZ		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni).

² Na podlagi testa log-rank.

³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.

Dolgotrajno zdravljenje z nintedanibom pri bolnikih z IPF (INPULSIS-ON)

V odprti podaljšek preskušanja z nintedanibom je bilo vključenih 734 bolnikov z IPF. Bolniki, ki so dokončali 52-tedensko obdobje zdravljenja v preskušanju INPULSIS, so zdravljenje z nintedanibom prejeli v odprtem podaljšku INPULSIS-ON. Mediani čas izpostavljenosti bolnikov, zdravljenih z nintedanibom v preskušanjih INPULSIS in INPULSIS-ON, je bil 44,7 meseca (razpon 11,9–68,3). Raziskovalni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti so vključevali letno stopnjo upada FVC v razponu 192 tednov, ki je znašala –135,1 (5,8) ml/leto pri vseh zdravljenih bolnikih in je bila v skladu z letno stopnjo upada FVC pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom v preskušanjih INPULSIS III. faze (–113,6 ml na leto). Profil neželenih učinkov nintedaniba v preskušanju INPULSIS-ON je bil skladen s tistim v preskušanjih INPULSIS III. faze.

Bolniki z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije (INSTAGE)

Preskušanje INSTAGE je bilo 24-tedensko multicentrično, večnacionalno, prospektivno, randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje z vzporednima skupinama pri bolnikih z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije (DLCO $\leq$ 35 % napovedane vrednosti). 136 bolnikov so zdravili z nintedanibom v monoterapiji. Rezultat primarnega opazovanega dogodka je pokazal znižanje skupnega seštevka po vprašalniku o dihanju bolnišnice St. George (SGRQ-Saint George's Respiratory Questionnaire) za –0,77 enote v 12. tednu na podlagi prilagojene povprečne spremembe od izhodišča. Primerjava post hoc je pokazala, da je bil upad FVC pri teh bolnikih enak upadu FVC pri bolnikih, ki so imeli manj napredovalo bolezen in so jih zdravili z nintedanibom v preskušanjih INPULSIS III. faze.

Profil varnosti in prenašanja nintedaniba pri bolnikih z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije je bil enak profilu, ki so ga opazili v preskušanjih INPULSIS III. faze.

Dodatni podatki iz preskušanja INJOURNEY faze IV z nintedanibom 150 mg dvakrat na dan in dodajanjem pirfenidona

Sočasno zdravljenje z nintedanibom in pirfenidonom so preučevali v eksploracijskem, odprtem, randomiziranem preskušanju, kjer so pri 105 randomiziranih bolnikih primerjali sočasno jemanje nintedaniba 150 mg dvakrat na dan in pirfenidona (titriranega do 801 mg trikrat na dan) ter jemanje samo nintedaniba 150 mg dvakrat na dan 12 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek bolnikov z neželenimi učinki prebavil od izhodišča do 12. tedna. Neželeni učinki prebavil so bili pogosti in v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom vsake učinkovine. Driska, navzea in bruhanje so bili najpogostejši

neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so poleg nintedaniba jemali tudi pirfenidon, in pri bolnikih, ki so jemali samo nintedanib.

Povprečne (SE) absolutne spremembe FVC od izhodišča so bile v 12. tednu –13,3 (17,4) ml pri bolnikih, ki so jemali nintedanib in pirfenidon (n = 48), v primerjavi z –40,9 (31,4) ml pri bolnikih, ki so jemali samo nintedanib (n = 44).

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom

Klinično učinkovitost nintedaniba so preučevali pri bolnikih z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi ILD s progresivnim fenotipom v dvojno slepem, randomiziranem in s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (INBUILD). Bolniki z IPF so bili iz preskušanja izključeni. Bolniki s klinično diagnozo kronične fibrozirajoče ILD so bili izbrani, če so imeli ustrezno fibrozo (več kot 10 % lastnosti fibroze) na HRCT in so kazali klinične znake progresije (opredeljeno kot zmanjšanje FVC ≥ 10 %, zmanjšanje FVC ≥ 5 % in < 10 % s poslabšanjem simptomov ali stanja na slikah ali poslabšanje tako simptomov kot tudi stanja na slikah v 24 mesecih pred presejanjem). Bolniki so morali imeti FVC 45 % ali več napovedane vrednosti in DLCO od 30 % do manj kot 80 % napovedane vrednosti. Pri bolnikih je morala biti prisotna progresija kljub zdravljenju, za katerega v klinični praksi menijo, da je ustrezno za določeno ILD bolnika.

Skupaj so randomizirali 663 bolnikov v razmerju 1 : 1 bodisi v skupino, ki je prejela 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, bodisi v skupino, ki je prejela placebo, vsaj 52 tednov. Mediana izpostavljenosti nintedanibu je bila v času trajanja celotnega preskušanja 17,4 meseca, povprečna izpostavljenost nintedanibu v času trajanja celotnega preskušanja pa je bila 15,6 meseca. Randomizacija je bila stratificirana na podlagi fibrotičnega vzorca pri računalniški tomografiji visoke ločljivosti (HRCT), kot je bilo ocenjeno pri centralnem odčitavanju. Randomizirali so 412 bolnikov, pri katerih je HRCT pokazala fibrotični vzorec, podoben običajni intersticijski pljučnici (UIP), in 251 bolnikov z drugimi fibrotičnimi vzorci, ki jih je pokazala HRCT. Za analizo v okviru tega preskušanja sta bili določeni 2 soprimarni populaciji: vsi bolniki (celotna populacija) in bolniki s fibrotičnim vzorcem, podobnim UIP, pri HRCT. Bolniki z drugimi fibrotičnimi vzorci pri HRCT so predstavljali "komplementarno" populacijo.

Primarni opazovani dogodek je bila letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila absolutna sprememba skupnega seštevka od izhodišča glede na vprašalnik K-BILD (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*) v 52 tednu, čas do prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrti v 52 tednih in čas do smrti v 52 tednih.

Povprečna starost (standardni odklon [SD, min.–maks.]) je bila 65,8 (9,8, 27–87) let, povprečni odstotek napovedane FVC pa 69,0 % (15,6, 42–137). Osnovne klinične diagnoze ILD v skupinah, ki so bile udeležene v preskušanju, so bile hipersenzitivni pnevmonitis (26,1 %), avtoimune ILD (25,6 %), idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica (18,9 %), neklasificirana idiopatska intersticijska pljučnica (17,2 %) in druge ILD (12,2 %).

Preskušanje INBUILD ni bilo zasnovano oziroma namenjeno dokazovanju koristi nintedaniba v specifičnih diagnostičnih podskupinah. Na podlagi diagnoz ILD so bili v podskupinah ugotovljeni učinki, ki so bili skladni. Izkušnje z nintedanibom pri zelo redki progresivni fibrozirajoči ILD so omejene.

Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih se je značilno zmanjšala za 107,0 ml pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 9), skladno z relativnim učinkom zdravljenja, ki je bil 57,0 %.

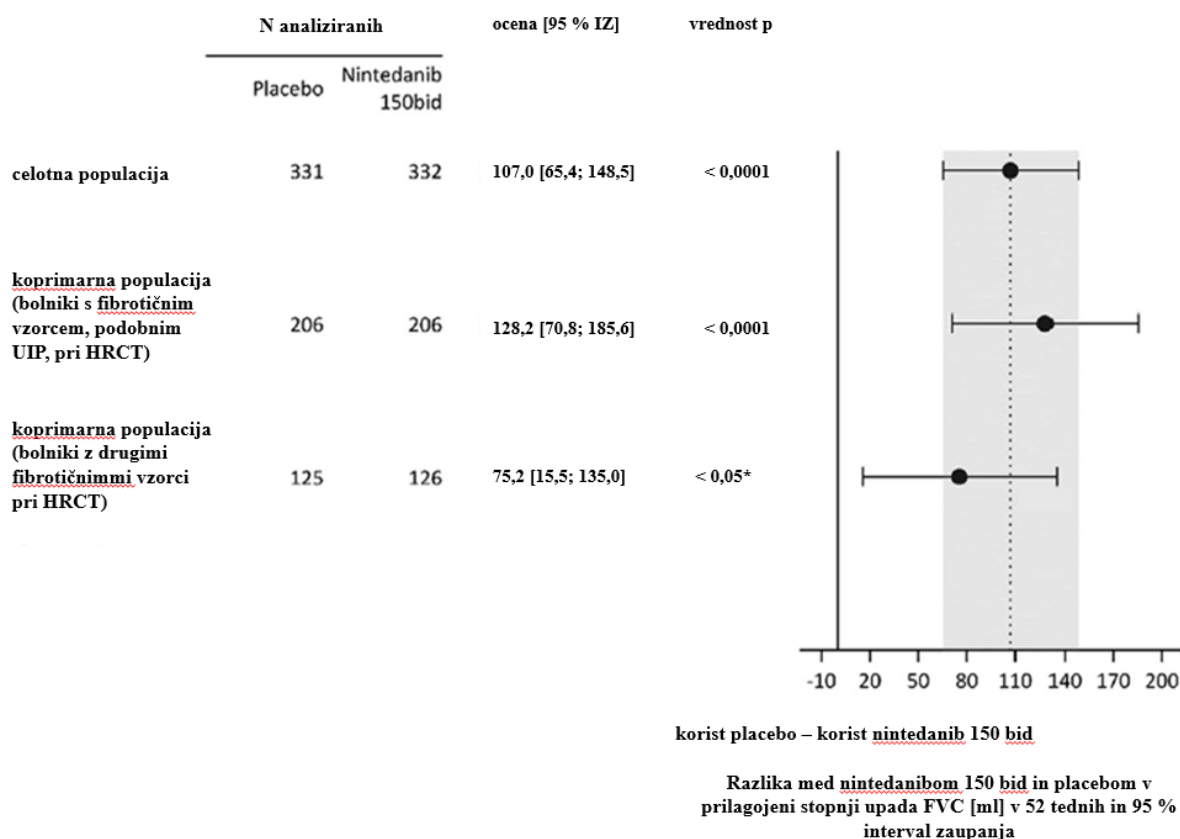
Preglednica 9: Letna stopnja upada FVC (ml) v 52 tednih

	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število analiziranih bolnikov	331	332
ocena ¹ (SE) upada v 52 tednih	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
primerjava s placebo		
razlika ¹		107,0
95 % IZ		(65,4; 148,5)
vrednost p		< 0,0001

¹ Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, vzorca HRCT, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [ml] in ob upoštevanju interakcij zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa.

Podobni učinki so bili opaženi v koprimaryni populaciji bolnikov, ki so imeli pri HRCT fibrotičen vzorec, podoben UIP. Učinek zdravljenja je bil skladen v komplementarni populaciji bolnikov z drugimi fibrotičnimi vzorci pri HRCT (interakcija vrednosti p 0,2268) (slika 2).

Slika 2: Drevesni diagram letne stopnje upada FVC (ml) v 52 tednih v populacijah bolnikov



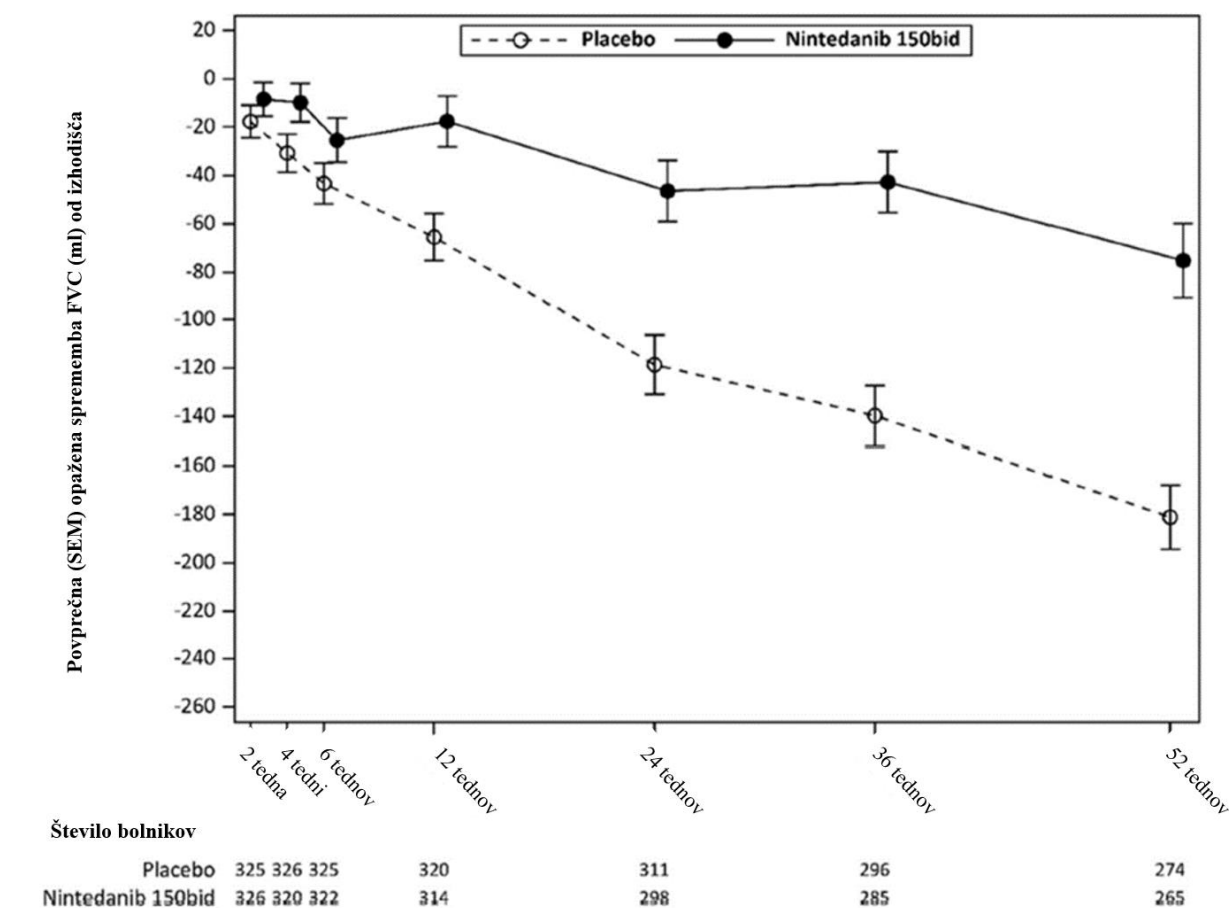
*nominalna vrednost p (p = 0,014)

bid = dvakrat na dan

Rezultati učinkovitosti nintedaniba pri zmanjševanju letne stopnje upada FVC so bili potrjeni v vseh predhodno specificiranih analizah občutljivosti, v predhodno specificiranih podskupinah učinkovitosti pa so bili rezultati skladni: spol, starostna skupina, rasa, napovedan % FVC ob izhodišču ali prvotna osnovna klinična diagnoza ILD v skupinah.

Slika 3 prikazuje razvoj sprememb FVC od izhodišča v zdravljenih skupinah glede na čas.

Slika 3: Povprečna (SEM) opažena sprememba FVC od izhodišča (ml) v 52 tednih



bid = dvakrat na dan

Ugodni učinki nintedaniba so bili opaženi tudi v prilagojeni povprečni absolutni spremembi v % FVC v 52. tednu glede na izhodišče. Prilagojena povprečna absolutna sprememba % FVC od izhodišča do 52. tedna je bila manjša v skupini z nintedanibom (-2,62 %) kot v skupini s placebom (-5,86 %). Prilagojena povprečna sprememba med zdravljenima skupinama je bila 3,24 (95 % IZ: 2,09; 4,40, nominalna vrednost $p < 0,0001$).

Analiza odzivnih FVC

Delež odzivnih FVC, opredeljen kot bolniki z relativnim upadom napovedanega % FVC do 5 %, je bil večji v skupini z nintedanibom kot v skupini s placebom. Podobne rezultate so opazili v analizah s pragom 10 % (preglednica 10).

Preglednica 10: Delež odzivnih FVC pri 52. tednu v preskušanju INBUILD

	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število analiziranih bolnikov	331	332
5 % prag		

	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število (%) odzivnih ¹ FVC	104 (31,4)	158 (47,6)
primerjava s placebom		
razmerje obetov ²		2,01
95 % IZ		(1,46; 2,76)
nominalna vrednost p		< 0,0001
10 % prag		
število (%) odzivnih ¹ FVC	169 (51,1)	197 (59,3)
primerjava s placebom		
razmerje obetov ²		1,42
95 % IZ		(1,04; 1,94)
nominalna vrednost p		0,0268

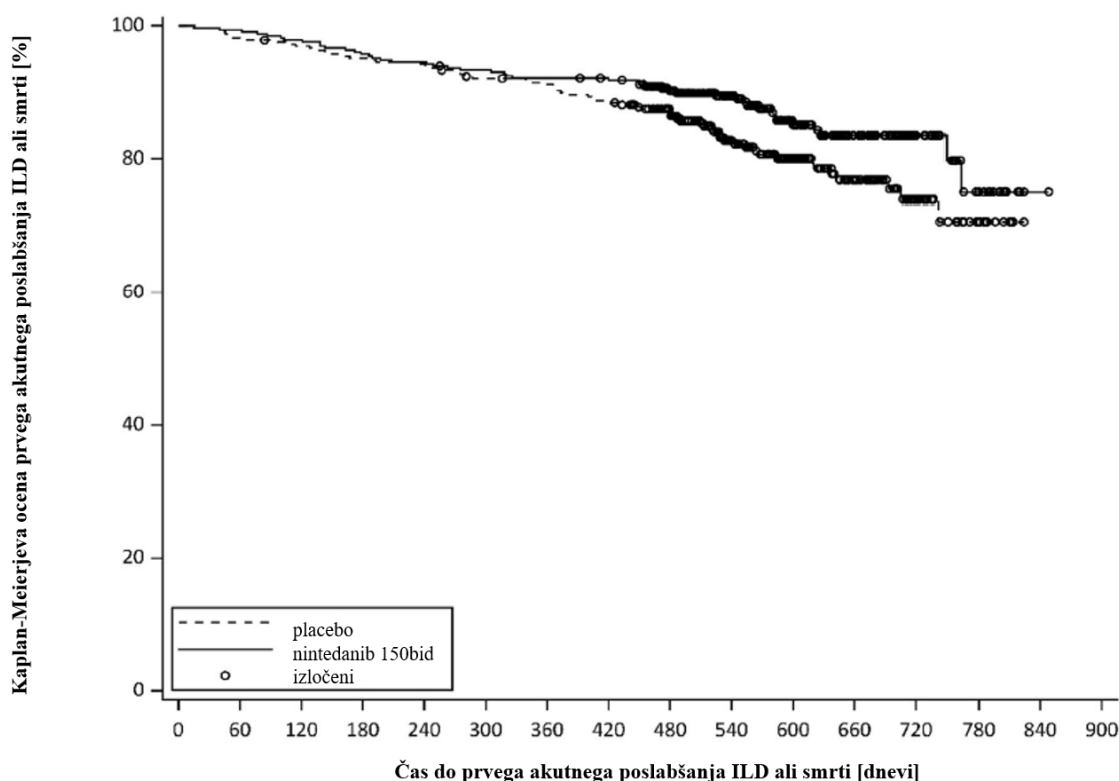
¹ Odzivni bolniki so tisti brez absolutnega upada nad 5 % ali več kot 10 % napovedane FVC %, odvisno od praga, z ocenitvijo FVC pri 52 tednih (bolniki z manjkajočimi podatki v 52. tednu so veljali za neodzivne).

² Na podlagi modela logistične regresije s stalnim kovariantnim izhodiščem napovedane FVC % in binarnim kovariantnim vzorcem HRCT.

Čas do prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrti

V celotnem preskušanju je bil delež bolnikov z vsaj enim dogodkom prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrtnim izidom 13,9 % v skupini z nintedanibom in 19,6 % v skupini s placebom. Razmerje tveganja je bilo 0,67 (95 % IZ: 0,46; 0,98; nominalna vrednost p = 0,0387), kar pomeni 33 % zmanjšanje tveganja za prvo akutno poslabšanje ILD ali za smrtni izid pri bolnikih, ki prejemajo nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo placebo (slika 4).

Slika 4: Kaplan–Meierjev diagram časa do prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrti v celotnem preskušanju



Število ogroženih	Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Nintedanib 150bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0	0

bid = dvakrat na dan

Analiza preživetja

Tveganje za smrt je bilo v skupini z nintedanibom nižje kot v skupini s placebom. Razmerje tveganja je bilo 0,78 (95 % IZ: 0,50; 1,21; nominalna vrednost $p = 0,2594$), kar pomeni 22 % zmanjšanje tveganja za smrtni izid pri bolnikih, ki prejemajo nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo placebo.

Čas do napredovanja bolezni (≥ 10 % absolutni upad napovedanega % FVC) ali smrti

V preskušanju INBUILD se je tveganje za napredovanje bolezni (≥ 10 % absolutni upad napovedanega % FVC) ali smrti zmanjšalo pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom. Delež bolnikov z dogodkom je bil 40,4 % v skupini z nintedanibom in 54,7 % v skupini s placebom. Razmerje tveganja je bilo 0,66 (95 % IZ: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), kar pomeni 34 % zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni (≥ 10 % absolutni upad napovedanega % FVC) ali smrtni izid pri bolnikih, ki prejemajo nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo placebo.

Kakovost življenja

Prilagojena povprečna sprememba skupnega seštevka od izhodišča glede na vprašalnik K-BILD v 52. tednu je bila $-0,79$ enot v skupini s placebom in $0,55$ v skupini z nintedanibom. Razlika med zdravljema skupinama je bila 1,34 (95 % IZ: $-0,31$; 2,98; nominalna vrednost $p = 0,1115$).

Prilagojena povprečna absolutna sprememba simptomov glede na vprašalnik o življenju s pljučno fibrozo (*Living with Pulmonary Fibrosis* – L-PF) pri dispneji je bila v 52. tednu glede na izhodišče 4,28 v skupini z nintedanibom in 7,81 v skupini s placebom. Prilagojena povprečna sprememba med skupinama v korist nintedaniba je bila –3,53 (95 % IZ: –6,14; –0,92; nominalna vrednost $p = 0,0081$). Prilagojena povprečna absolutna sprememba simptomov L-PF pri kašlju je bila v 52. tednu glede na izhodišče –1,84 v skupini z nintedanibom in 4,25 v skupini s placebom. Prilagojena povprečna sprememba med skupinama v korist nintedaniba je bila –6,09 (95 % IZ: –9,65; –2,53; nominalna vrednost $p = 0,0008$).

Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

Klinično učinkovitost nintedaniba so preučevali pri bolnikih s SSc-ILD v dvojno slepem, randomiziranem in s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (SENSCIS). Bolniki so bili diagnosticirani s SSc-ILD na podlagi klasifikacijskih meril Ameriškega revmatološkega združenja/Evropske lige za boj proti revmatizmu iz leta 2013 za SSc ter računalniške tomografije visoke ločljivosti (HRCT) prsnega koša, opravljene do 12 mesecev prej. Skupaj so randomizirali 580 bolnikov v razmerju 1 : 1 bodisi v skupino, ki je prejela 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, bodisi v skupino, ki je prejela placebo, za vsaj 52 tednov, od teh pa so zdravili 576 bolnikov. Randomizacijo so izvedli na podlagi statusa protitelesa antitopoizomeraze (ATA). Posamezni bolniki so ostali na zdravljenju v okviru slepega preskušanja do 100 tednov (mediana izpostavljenosti nintedanibu je bila 15,4 meseca, povprečna izpostavljenost nintedanibu pa je bila 14,5 meseca).

Primarni opazovani dogodek je bila letna stopnja upada FVC v 52 tednih. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila absolutna sprememba ocene mRSS (*modified Rodnan Skin Score*) glede na izhodišče v 52. tednu in absolutna sprememba skupne ocene od izhodišča glede na vprašalnik SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) v 52. tednu.

V celotni populaciji je bilo 75,2 % žensk. Povprečna starost (standardni odklon [SD, min.–maks.]) je bila 54,0 (12,2; 20-79) let. Skupno je imelo 51,9 % bolnikov difuzno kožno sistemsko sklerozo (SSc), 48,1 % bolnikov pa je imelo omejeno kožno SSc. Povprečen (SD) čas od prvega pojava ne- Raynaudovega simptoma je bil 3,49 (1,7) leta. 49,0 % bolnikov je v izhodišču prejelo stabilno terapijo z mikofenolatom (46,5 % mofetilmikofenolat, 1,9 % natrijev mikofenolat, 0,5 % mikofenolno kislino). Varnostni profil bolnikov, ki so prejeli mikofenolat, in bolnikov, ki mikofenolata niso prejeli, je bil primerljiv.

Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih se je značilno zmanjšala za 41,0 ml pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 11), skladno s povezanim učinkom zdravljenja, ki je bil 43,8 %.

Preglednica 11: Letna stopnja upada FVC (ml) v 52 tednih

	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število analiziranih bolnikov	288	287
ocena ¹ (SE) upada v 52 tednih	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
primerjava s placebom		
razlika ¹		41,0
95 % IZ		(2,9; 79,0)
vrednost p		< 0,05

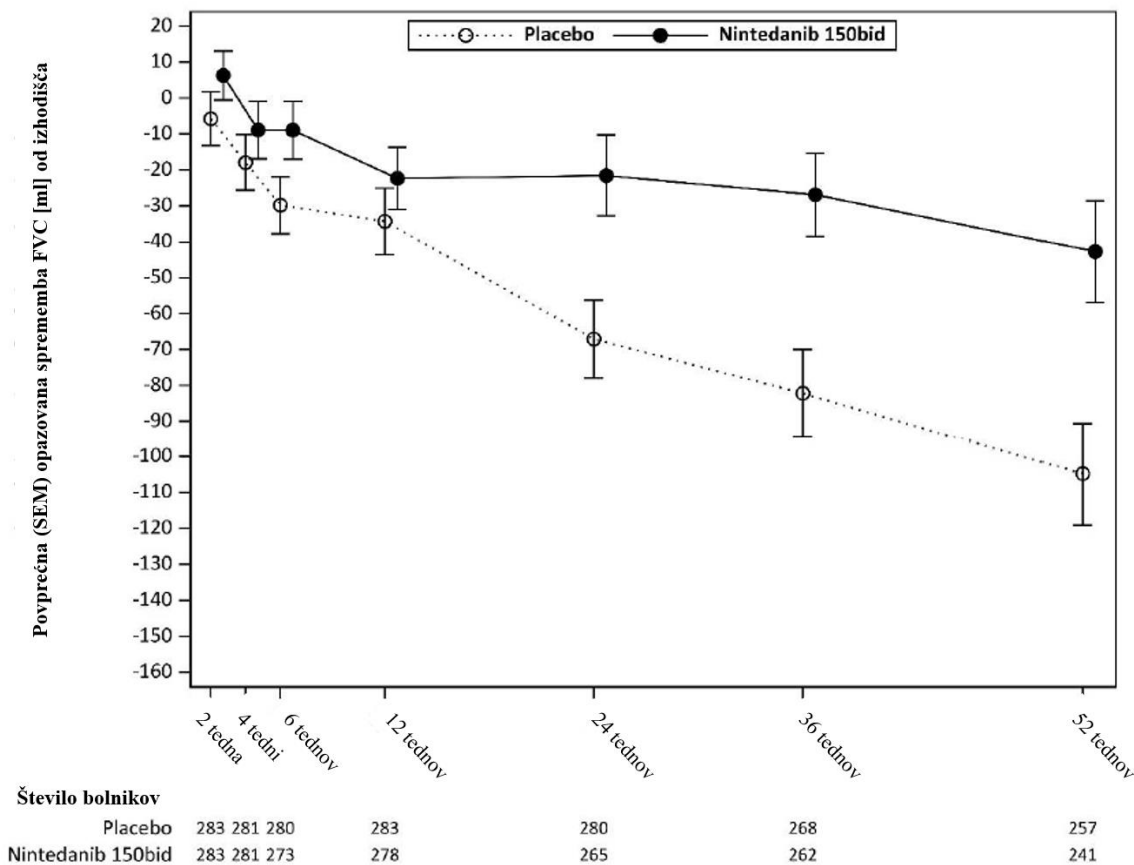
¹ Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, statusa ATA, spola, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [ml], starosti, višine in ob upoštevanju interakcij zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa. Naključni učinek je bil vključen za odsek, specifičen za bolnika, in čas, specifičen za bolnika. Model napake znotraj bolnika je bil osnovan z nestrukturirano matrico varianca–kovarianca. Model variabilnosti med posamezniki je bil osnovan na matrici varianca–kovarianca s komponentami variance.

Učinek nintedaniba pri zmanjšanju letne stopnje upada FVC je bil podoben v predhodno določenih analizah občutljivosti, v predhodno določenih podskupinah (glede na starost, spol in uporabo mikofenolata) pa heterogenost ni bila zaznana.

Poleg tega so podobne učinke opazili pri drugih opazovanih dogodkih delovanja pljuč, npr. pri absolutni spremembi od izhodišča FVC v ml 52. teden (slika 5 in preglednica 12) ter stopnji upada FVC v odstotkih, napovedanih za obdobje 52 tednov (preglednica 13), kar predstavlja dodatno potrditev učinkov nintedaniba na upočasnitev napredovanja SSc-ILD. Poleg tega je manj bolnikov v skupini, ki je prejela nintedanib, imelo predviden absoluten upad FVC > 5 % (20,6 % v skupini, ki je prejela nintedanib, in 28,5 % v skupini, ki je prejela placebo, razmerje obetov = 0,65, $p = 0,0287$). Relativni upad FVC v ml > 10 % je bil primerljiv med skupinama (16,7 % v skupini, ki je prejela nintedanib, v primerjavi z 18,1 % v skupini, ki je prejela placebo, razmerje obetov = 0,91, $p = 0,6842$). V teh analizah so manjkajoče vrednosti FVC 52. teden pripisali bolnikovi najslabši vrednosti pri zdravljenju.

Eksplorativna analiza podatkov do 100 tednov (maksimalno trajanje zdravljenja v preskušanju SENSICIS) je pokazala, da so bili učinki zdravljenja z nintedanibom na upočasnitev napredovanja SSc-ILD prisotni tudi po 52. tednu.

Slika 5: Povprečna (SEM) opazovana sprememba FVC od izhodišča (ml) v 52 tednih



bid = dvakrat na dan

Preglednica 2: Absolutna sprememba FVC (ml) od izhodišča 52. teden

	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število analiziranih bolnikov	288	288
povprečje (SD) ob izhodišču	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
povprečna ¹ (SE) sprememba od izhodišča 52. teden	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
primerjava s placebom		
povprečje ¹		46,4
95 % IZ		(8,1; 84,7)
vrednost p		< 0,05

¹ Na podlagi mešanega modela za ponovljena merjenja (*Mixed Model for Repeated Measures* – MMRM) s fiksnimi kategoričnimi učinki statusa ATA, obiska, interakcije zdravljenja v odvisnosti od obiska, starosti ob interakciji izhodišča v odvisnosti od obiska, spola in višine. Obisk je bil ponavljajoča meritev. Model napake znotraj bolnika je bil osnovan z nestrukturirano strukturo varianca–kovarianca. Prilagojeno povprečje je temeljilo na vseh analiziranih bolnikih v modelu (ne le bolnikih z izhodiščem in meritvijo v 52. tednu).

Preglednica 3: Letna stopnja upada FVC (% napovedane) v 52 tednih

	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
število analiziranih bolnikov	288	287
ocena ¹ (SE) upada v 52 tednih	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
primerjava s placebom		
razlika ¹		1,15
95 % IZ		(0,09; 2,21)
vrednost p		< 0,05

¹ Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, statusa ATA, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [% napoved.] ter vključno z interakcijama zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa. Naključni učinek je bil vključen za odsek, specifičen za bolnika, in čas, specifičen za bolnika. Model napake znotraj bolnika je bil osnovan z nestrukturirano matrico varianca–kovarianca. Model variabilnosti med posamezniki je bil osnovan na matrici varianca–kovarianca s komponentami variance.

Sprememba od izhodišča pri modificiranem Rodnanovem kožnem testu (Modified Rodnan Skin Score – mRSS) 52. teden

Prilagojena povprečna absolutna sprememba mRSS od izhodišča v 52. tednu je bila primerljiva med skupino z nintedanibom (-2,17 (95 % IZ -2,69; -1,65)) in skupino s placebom (-1,96 (95 % IZ -2,48; -1,45)). Prilagojena povprečna sprememba med zdravljenima skupinama je bila -0,21 (95 % IZ -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Sprememba skupnega seštevka od izhodišča po vprašalniku o dihanju bolnišnice St. George (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) v 52. tednu

Prilagojena povprečna absolutna sprememba skupnega seštevka SGRQ od izhodišča je bila v 52. tednu primerljiva med skupino z nintedanibom (0,81 (95 % IZ -0,92; 2,55)) in skupino s placebom (-0,88 (95 % IZ -2,58; 0,82)). Prilagojena povprečna sprememba med zdravljenima skupinama je bila 1,69 (95 % IZ -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Analiza preživetja

Smrtnost je bila v celotnem obdobju preskušanja primerljiva med skupino, ki je prejela nintedanib (n = 10; 3,5 %), in skupino, ki je prejela placebo (n = 9; 3,1 %). Analiza časa do smrti v celotnem obdobju preskušanja je pokazala, da je razmerje tveganja 1,16 (95 % IZ 0,47; 2,84; p = 0,7535).

Interval QT

V študiji, namenjeni bolnikom z rakom ledvičnih celic, so zabeležene izmerjene vrednosti QT/QTc pokazale, da enkratni peroralni odmerek nintedaniba po 200 mg in večkratni peroralni odmerki nintedaniba po 200 mg, ki so jih dajali 15 dni dvakrat na dan, ne podaljšajo intervala QTcF.

Pediatrična populacija

Klinično pomembna progresivna fibrozirajoča intersticijska pljučna bolezen (IPB) in intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-IPB), pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let

Klinično varnost in učinkovitost nintedaniba pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, s klinično pomembnimi fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (IPB) so preučevali v raziskovalnem randomiziranem, dvojno slepem in s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (InPedILD 1199.337).

Bolnike so v razmerju 2 : 1 randomizirali na 24-tedensko prejetje nintedaniba dvakrat na dan (odmerki, prilagojeni telesni masi, vključno z uporabo 25-mg kapsule) ali ustreznega odmerka placeba, čemur je sledilo odprto zdravljenje z nintedanibom, ki je trajalo različno dolgo. Dovoljena je bila uporaba standardnega zdravljenja, če je lečeči zdravnik presodil, da je klinično indicirana.

Primarna cilja preskušanja InPedILD sta bila oceniti razmerje med odmerkom in izpostavljenostjo ter varnost nintedaniba pri otrocih in mladostnikih s klinično pomembno fibrozirajočo IPB. Ocena učinkovitosti je bila le sekundarni cilj.

V preskušanje InPedILD so bili vključeni otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, s klinično pomembno fibrozirajočoILD in najmanj 25 % predvidene FVC. Bolnikom so postavili diagnozo fibrozirajočeILD na podlagi znakov fibroze pri dveh slikanjih HRCT (pri čemer je bilo eno slikanje HRCT opravljeno v predhodnih 12 mesecih) ali znakov fibroze pri biopsiji pljuč in enem slikanju HRCT v predhodnih 12 mesecih.

Klinično pomembna bolezen je bila opredeljena kot ocena Fan ≥ 3 ali dokumentirani znaki kliničnega napredovanja v katerem koli časovnem obdobju. Znaki kliničnega napredovanja so temeljili na ≥ 10 % relativnem upadu predvidene FVC, 5-10 % relativnem upadu predvidene FVC s poslabšanjem simptomov, poslabšanju fibroze pri HRCT ali drugih merilih kliničnega poslabšanja, pripisanega napredujoči pljučni fibrozi (npr. povečana potreba po kisiku, zmanjšana difuzijska kapaciteta), čeprav to ni bil pogoj za vključitev bolnikov z oceno Fan ≥ 3 .

Skupno so randomizirali 39 bolnikov (61,5 % deklic). Značilnosti ob izhodišču:

- 6–11 let: 12 bolnikov, 12–17 let: 27 bolnikov. Povprečna [standardni odklon (SD)] starost je bila 12,6 (3,3) leta;
- povprečna (SD) telesna masa je bila 42,2 kg (17,8 kg); 6–11 let: 26,6 kg (10,4 kg), 12–17 let: 49,1 kg (16,0 kg);
- skupna povprečna Z-ocena ITM glede na starost (SD) je bila ob izhodišču -0,6 (1,8);
- skupna povprečna Z-ocena FVC (SD) je bila ob izhodišču -3,5 (1,9).

Najpogostejše posamezne osnovne diagnoze IPB pri vključenih bolnikih so bile:

- 'pomanjkanje surfaktantnih proteinov' (nintedanib: 26,9 %; placebo: 38,5 %);

- 'sistemska skleroza' (nintedanib: 15,4 %; placebo: 23,1 %);
- 'toksični/radiacijski/z zdravilom povzročeni pnevmonitis' (nintedanib: 11,5 %; placebo: 7,7 %);
- pri 2 bolnikih so poročali o 'kroničnem ekstrinzičnem alergijskem bronhioloalveolitisu' (nintedanib: 7,7 %);
- preostale osnovne diagnoze IPB, o katerih so poročali pri po 1 bolniku, so bile:
 - fibroza po presaditvi krvotvornih matičnih celic,
 - juvenilni revmatoidni artritis,
 - juvenilni idiopatski artritis,
 - dermatomiozitis (DM),
 - deskvamativna intersticijska pljučnica,
 - influenza H1N1,
 - nejasna (kronična difuzna pljučna bolezen),
 - sindrom COPA,
 - mutacija gena COPA,
 - nediferencirana bolezen vezivnega tkiva,
 - poinfekcijski obliterantni bronhiolitis,
 - neopredeljena IPB,
 - idiopatska,
 - s STING povezana vaskulopatija.

Rezultati primarnega opazovanega dogodka so bili naslednji:

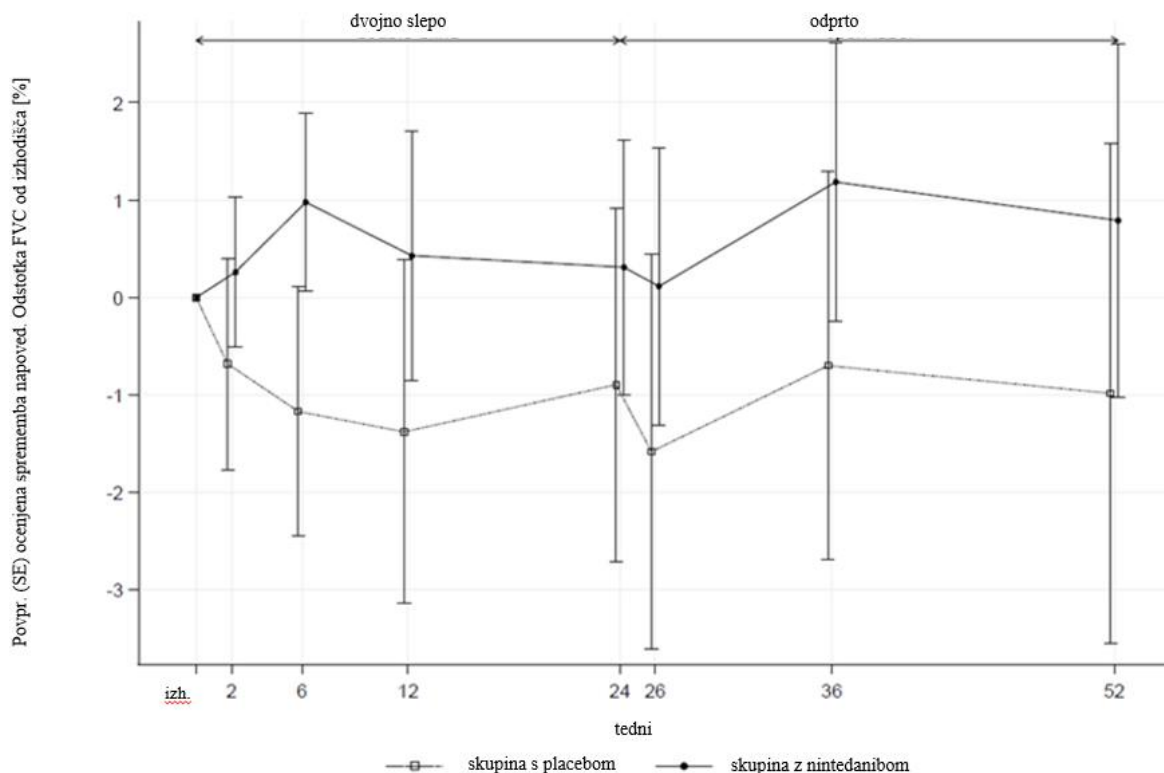
- **izpostavljenost nintedanibu:**
 - izpostavljenost nintedanibu, opisana kot $AUC_{\tau,ss}$ na podlagi odvzetih vzorcev v stanju dinamičnega ravnovesja, je bila na splošno podobna pri otrocih in mladostnikih ter primerljiva z $AUC_{\tau,ss}$, opaženo pri odraslih (glejte poglavje 5.2);
- **neželeni dogodki, ki so se pojavili med zdravljenjem (po 24 tednih):**
 - skupina z nintedanibom: 84,6 % bolnikov (6–11 let: 75,0 %, 12–17 let: 88,9 %);
 - skupina s placebom: 84,6 % bolnikov (6–11 let: 100 %, 12–17 let: 77,8 %).

Spremembo napovedanega % forsirane vitalne kapacitete (FVC) od izhodišča so preučevali kot sekundarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti. Rezultati (slika 6):

- **po 24 tednih:**
 - skupina z nintedanibom: prilagojena povprečna sprememba = 0,31 (95-% IZ: -2,36; 2,98);
 - skupina s placebom: prilagojena povprečna sprememba = -0,89 (95-% IZ: -4,61; 2,82);
 - razlika v napovedanem % FVC 1,21 (95-% IZ: -3,40; 5,81) v korist nintedaniba;
- **po 52 tednih:**
 - randomizirana skupina z nintedanibom: prilagojena povprečna sprememba = 0,79 (95-% IZ: -2,95; 4,53);
 - randomizirana skupina s placebom: prilagojena povprečna sprememba = -0,98 (95-% IZ: -6,26; 4,30).

Pri pediatričnih bolnikih so pri opazovanem dogodku napovedanega % FVC in številnih drugih raziskovalnih opazovanih dogodkih za oceno učinkovitosti opazili veliko variabilnost v odzivu na zdravljenje z nintedanibom.

Slika 6: Prilagojeno povprečje (SE) absolutne spremembe napovedanega % FVC od izhodišča v 52 tednih – zdravljeni bolniki*



število bolnikov

skupina s placebom	13	13	13	13	12	10	10	8
skupina z nintedanibom	26	26	26	24	23	20	20	16

* Po 24 tednih zdravljenja so vsi bolniki v odprtem delu preskušanja prejeli zdravljenje z nintedanibom.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje nintedanib, za vse podskupine pediatrične populacije z IPF. Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje nintedanib, za pediatrično populacijo, mlajšo od 6 let, s fibrozirajočo ILD (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Nintedanib je dosegel največje koncentracije v plazmi približno 2 do 4 ure po zaužitju mehke želatinske kapsule na tešče (razpon 0,5 do 8 ur). Absolutna biološka uporabnost odmerka 100 mg je bila 4,69 % (90 % IZ: 3,615 do 6,078) pri zdravih prostovoljcih. Učinki prenašalca in precejšnja presnova med prvim prehodom zmanjšata absorpcijo in biološko uporabnost. Izpostavljenost nintedanibu se je povečevala sorazmerno z odmerkom pri odmerkih v razponu od 50 do 450 mg enkrat na dan in od 150 do 300 mg dvakrat na dan. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po največ enem tednu odmerjanja.

Po vnosu hrane se je izpostavljenost nintedanibu povečala za približno 20 % v primerjavi z uporabo na tešče (IZ: 95,3 do 152,5 %), absorpcija pa je bila upočasnjena (mediana t_{max} na tešče: 2,00 uri; s hrano: 3,98 ure).

V študiji *in vitro* mešanje kapsul nintedaniba z majhno količino jabolčne čežane ali čokoladnega pudinga do 15 minut ni imelo vpliva na farmacevtsko kakovost. Nabrekanje in deformacijo kapsul zaradi vode, ki jo je vsrkala želatinasta ovojnica kapsule, so opazili pri dolgotrajnejši izpostavljenosti mehki hrani. Zato se ne pričakuje, da bi zaužitje kapsul z mehko hrano spremenilo klinični učinek, če se kapsule zaužijejo takoj.

V študiji relativne biološke uporabnosti nintedaniba v enkratnem odmerku pri zdravih moških odraslih osebah, ki so ga dajali v obliki ene mehke želatinske kapsule po 100 mg ali štirih mehkih želatinskih kapsul po 25 mg, je bila biološka uporabnost pri obeh načinih zdravljenja podobna.

Porazdelitev

Nintedanib se porazdeli v najmanj dveh fazah. Po intravenskem infundiranju so opazili velik porazdelitveni volumen (V_{ss} : 1.050 l; 45,0 % gCV).

Vezava nintedaniba na beljakovine v plazmi je bila *in vitro* velika, z vezanim deležem kar 97,8 %. Smatra se, da je albumin v serumu najpomembnejša vezavna beljakovina. Nintedanib se prednostno porazdeljuje v plazmi z razmerjem med krvjo in plazmo 0,869.

Biotransformacija

Prevladujoča presnovna reakcija nintedaniba je hidrolizna cepitev s pomočjo esteraz, pri kateri nastane prosta kislina BIBF 1202, ki jo nato glukuronizirajo encimi uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze (UGT), in sicer UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, in UGT 1A10 v glukuronid BIBF 1202.

Le manjši del biotransformacije nintedaniba je potekal po poteh CYP, pri čemer je prevladujoči vpleteni encim CYP 3A4. Glavnega od CYP odvisnega presnovka v študiji ADME pri ljudeh ni bilo mogoče zaznati v njihovi plazmi. Delež od CYP odvisne presnove *in vitro* je približno 5 % v primerjavi s približno 25 % cepitve estra. V predkliničnih študijah nintedanib, BIBF 1202 in njen glukuronid BIBF 1202 niso zavirali ali inducirali encimov CYP. Medsebojno delovanje med nintedanibom in substrati CYP, zaviralci CYP ali induktorji CYP zato ni pričakovano.

Izločanje

Skupni plazemski očistek po intravenskem infundiranju je bil velik (očistek: 1.390 ml/min; 28,8 % gCV). V 48 urah se je s sečem izločilo približno 0,05 % odmerka nespremenjene zdravilne učinkovine (31,5 % gCV) po peroralnem zaužitju in približno 1,4 % odmerka (24,2 % gCV) po intravenskem vnosu; ledvični očistek je bil 20 ml/min (32,6 % gCV). Glavna pot izločanja z zdravilom povezane radioaktivnosti po zaužitju [14 C] nintedaniba je bila izločanje z blatom/zolčem (93,4 % odmerka, 2,61 % gCV). Prispevek ledvičnega izločanja k skupnemu očistku je bil majhen (0,649 % odmerka, 26,3 % gCV). Skupno izločanje je veljalo za končano (nad 90 %) v 4 dneh po odmerjanju. Končni razpolovni čas nintedaniba je bil med 10 in 15 urami (gCV % približno 50 %).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetiko nintedaniba je mogoče smatrati kot linearno glede na čas (to pomeni, da je podatke o enkratnem odmerku mogoče ekstrapolirati na podatke za večkratne odmerke). Kopičenje po večkratnem dajanju je bilo 1,04-kratno za C_{max} in 1,38-kratno za AUC_{τ} . Najmanjše koncentracije nintedaniba so ostale stabilne več kot eno leto.

Prenos

Nintedanib je substrat P-gp. Za možne interakcije nintedaniba s tem prenašalcem glejte poglavje 4.5. Pokazalo se je, da nintedanib *in vitro* ni substrat ali zaviralec OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ali MRP-2; niti ni substrat BCRP. *In vitro* so opazili le šibek zaviralni potencial na OCT-1, BCRP in P-gp, za katerega velja, da je klinično le malo pomemben. Enako velja za nintedanib kot substrat OCT-1.

Analiza populacijske farmakokinetike pri posebnih populacijah

Farmakokinetične lastnosti nintedaniba so bile pri zdravih prostovoljcih podobne kot pri bolnikih z IPF, bolnikih z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi ILD s progresivnim fenotipom, bolnikih s SSc-ILD in bolnikih z rakom. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z IPF in nedrobnoceličnim pljučnim rakom (N=1.191), ter opisnimi raziskavami na izpostavljenost nintedanibu niso vplivali spol (prilagojen za telesno maso), blaga ali zmerne ledvične okvare (ocenjeno z očistkom kreatinina), pitje alkohola in genotip P-gp.

Populacijske farmakokinetične (PopPK) analize nakazujejo zmerne učinke na izpostavljenost nintedanibu, ki so odvisni od starosti, telesne mase in rase (glejte spodaj). Na podlagi velike variabilnosti izpostavljenosti med posamezniki opaženi zmerni učinki ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 4.4).

Starost

Izpostavljenost nintedanibu se je večala linearno s starostjo. Vrednost $AUC_{\tau,ss}$ se je zmanjšala za 16 % pri 45-letnem bolniku in povečala za 13 % pri 76-letnem bolniku v primerjavi z bolnikom s srednjo starostjo 62 let. Obravnavani razpon starosti v analizi je bil 29 do 85 let; približno 5 % populacije je bilo starejše od 75 let. Na podlagi modela PopPK so pri bolnikih, starih 75 let ali več, opazili povečano izpostavljenost nintedanibu za približno 20–25 % v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let.

Pediatrična populacija

Glede na analizo farmakokinetičnih podatkov iz študije InPedILD (1199.337) je peroralna uporaba nintedaniba v skladu z algoritmom za odmerjanje na podlagi telesne mase privedla do izpostavljenosti v razponu, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih. Opažena geometrijska sredina izpostavljenosti na podlagi $AUC_{\tau,ss}$ (geometrijski koeficient variacije) je bila 175 ng/ml·h (85,1 %) pri 10 bolnikih, starih od 6 do 11 let, in 167 ng/ml·h (83,6 %) pri 23 bolnikih, starih od 12 do 17 let.

Analize podatkov o izpostavljenosti in odzivu iz študije InPedILD so pokazale razmerju E_{max} podobno razmerje med izpostavljenostjo in napovedanim % FVC ter Z-oceno FVC, kar potrjujejo tudi podatki za odrasle. Za napovedani % FVC je bila vrednost EC_{50} 4,4 ng/ml (relativna standardna napaka: 28,6 %), medtem ko je bila za Z-oceno FVC vrednost EC_{50} 5,0 ng/ml (relativna standardna napaka: 75,3 %).

Nintedaniba niso proučevali pri otrocih in mladostnikih z jetrno okvaro.

Pri otrocih in mladostnikih s fibrozirajočo IPB in blago jetrno okvaro (Child Pugh A) populacijsko farmakokinetično modeliranje kaže, da bi priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2) povzročilo izpostavljenost, ki je skladna z izpostavljenostjo nintedanibu pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) pri ustreznem priporočenem zmanjšanem odmerku.

Telesna masa

Opazili so inverzno korelacijo med telesno maso in izpostavljenostjo nintedanibu. Vrednost $AUC_{\tau,ss}$ se je povečala za 25 % pri 50 kg bolniku (5. percentil) in zmanjšala za 19 % pri 100 kg (95. percentil) glede na tiste s srednjo telesno maso 71,5 kg.

Rasa

Populacijska srednja izpostavljenost nintedanibu je bila 33–50 % večja pri Kitajcih, Tajvancih in Indijcih ter 16 % večja pri Japoncih, pri Korejcih pa 16–22 % manjša v primerjavi s Kavkazijci (popravljen glede na telesno maso). Podatki za črnce so bili zelo omejeni, vendar v enakem razponu kot za belce.

Jetрна okvara

V namenski študiji z enojnim odmerkom faze I in v primerjavi z zdravimi osebami je bila izpostavljenost nintedanibu na podlagi C_{max} in AUC 2,2-krat večja pri prostovoljcih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A; 90 % IZ 1,3 – 3,7 za C_{max} oz. 1,2 – 3,8 za AUC). Pri prostovoljcih z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) je bila izpostavljenost v primerjavi z zdravimi osebami 7,6-krat večja na podlagi C_{max} (90 % IZ 4,4 – 13,2)

oz. 8,7-krat večja (90-% IZ 5,7 – 13,1) na podlagi AUC.
Oseb s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) niso preučevali.

Sočasno zdravljenje s pirfenidonom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in pirfenidona preučevali pri bolnikih z IPF. Prva skupina je prejela enkratni odmerek 150 mg nintedaniba pred in po titraciji navzgor do 801 mg pirfenidona trikrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja (N = 20 zdravljenih bolnikov). Druga skupina je prejela 801 mg pirfenidona v stanju dinamičnega ravnovesja trikrat na dan; pri njej je bilo opravljeno farmakokinetično profiliranje pred sočasnim jemanjem 150 mg nintedaniba dvakrat na dan in vsaj 7 dni po tem (N = 17 zdravljenih bolnikov). V prvi skupini je bilo razmerje prilagojenega geometričnega povprečja nintedaniba (90 % interval zaupanja (IZ)) za $C_{\max}$ 93 % (57 % – 151 %) in za AUC_{0-tz} 96 % (70 % – 131 %) (n = 12 za primerjavo med posamezniki). V drugi skupini je bilo razmerje prilagojenega geometričnega povprečja pirfenidona (90 % IZ) za $C_{\max,ss}$ 97 % (86 % – 110 %) in za $AUC_{\tau,ss}$ 95 % (86 % – 106 %) (n = 12 za primerjavo med posamezniki).

Ti rezultati niso dokazali pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med nintedanibom in pirfenidonom, kadar se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje z bosentanom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in bosentana preučevali pri zdravih prostovoljcih. Osebe so prejele enkratni odmerek 150 mg nintedaniba pred večkratnimi odmerki in po večkratnih odmerkih 125 mg bosentana dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Razmerji prilagojenega geometričnega povprečja (90 % interval zaupanja (IZ)) sta bili 103 % (86 % – 124 %) za $C_{\max}$ in 99 % (91 % – 107 %) za AUC_{0-tz} za nintedanib (n=13), kar nakazuje, da sočasno dajanje nintedaniba in bosentana ni spremenilo farmakokinetike nintedaniba.

Sočasno zdravljenje s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi

V namenski farmakokinetični študiji so bolnice s SSc-ILD prejele enkratni odmerek kombinacije 30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela pred in po odmerjanju 150 mg nintedaniba dvakrat na dan v obdobju najmanj 10 dni. Razmerji prilagojenega geometričnega povprečja (90 % interval zaupanja (IZ)) sta bili 117 % (108 %–127 %; $C_{\max}$) in 101 % (93 %–111 %; AUC_{0-tz}) za etinilestradiol ter 101 % (90 %–113 %; $C_{\max}$) in 96 % (91 %–102 %; AUC_{0-tz}) za levonorgestrel (n=15), kar nakazuje, da sočasno dajanje nintedaniba nima pomembnega vpliva na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu in levonorgestrelu.

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom

Analize izpostavljenosti in odziva pri bolnikih z IPF in drugimi kroničnimi fibrozirajočimi ILD s progresivnim fenotipom so pokazale šibko razmerje med izpostavljenostjo nintedanibu v plazmi in povečanjem ALT in/ali AST. Dejanski uporabljeni odmerek je morda boljši pokazatelj tveganja za pojav driske katere koli intenzitete, tudi če plazemske izpostavljenosti kot dejavnika tveganja ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Za analize izpostavljenosti in odziva pri pediatričnih bolnikih glejte podpoglavje Pediatrična populacija.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksikologija

Študije toksičnosti po enkratnem odmerku pri podganah in miših kažejo na majhen akutni toksični potencial nintedaniba. V študijah toksičnosti po ponavljajočih se odmerkih pri mladih podganah so opazili ireverzibilne spremembe sklenine in zobovine pri nenehno hitrorastočih sekalcih, ne pa tudi pri ličnikih ali kočnikih. Poleg tega so opazili odebelitev epifiznih rastnih plošč v obdobjih rasti kosti, kar je bilo reverzibilno po prenehanju uporabe zdravila. Te spremembe so poznane pri drugih zaviralcih VEGFR-2 in jih smatrajo kot učinek skupine zdravil.

V študijah toksičnosti pri neglodalcih so zasledili drisko in bruhanje, ki sta ju spremljala zmanjšan vnos hrane in izguba telesne mase.

Pri podganah, psih in opicah *Cynomolgus* ni dokazov o zvečanju jetrnih encimov. Blaga zvečanja jetrnih encimov, ki niso posledica resnih neželenih učinkov, kot je driska, so opazili le pri opicah Rhesus.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah so smrtnost zarodka in ploda ter teratogene učinke opazili pri izpostavljenosti, manjši od izpostavljenosti ljudi pri največjem za ljudi priporočenem odmerku 150 mg dvakrat na dan. Pri ravneh izpostavljenosti, manjših od terapevtskih, so opazili tudi učinke na razvoj aksialnega okostja in razvoj velikih arterij.

Pri kuncih so smrtnost zarodka in ploda ter teratogene učinke opazili pri izpostavljenosti, ki je bila približno 3-krat večja od največjega za ljudi priporočenega odmerka, vendar so vprašljive učinke na razvoj aksialnega okostja in srca zarodka in ploda opazili že pri izpostavljenostih, manjših od največjega za ljudi priporočenega odmerka, 150 mg dvakrat na dan.

V študiji razvoja pri podganah pred kotitvijo in po njej so opazili učinke na razvoj pred kotitvijo in po njej pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od največjega priporočenega odmerka za ljudi.

Študija vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih in zgodnjega razvoja zarodka do implantacije pri podganah ni razkrila učinkov na reproduktivni sistem niti na sposobnost razmnoževanja pri samcih.

Pri podganah so se majhne količine radioaktivno označenega nintedaniba in/ali njegovih presnovkov izločale v mleko ($\leq 0,5$ % uporabljenega odmerka).

Iz 2-letnih študij kancerogenosti pri miših in podganah ni dokazov o kancerogenem potencialu nintedaniba.

Študije genotoksičnosti ne kažejo na mutageni potencial nintedaniba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

trigliceridi, srednjeveržni
trda mast
poligliceril-3 dioleat

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
prečiščena voda

Tiskarsko črnilo

šelak
karmin (E120) (samo za 100 mg)

propilenglikol (E1520)
simetikon (samo za 100 mg)
črni železov oksid (E172) (samo za 150 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA/Alu/PVC//aluminij perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 30 x 1 ali 60 x 1 mehkih kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

V primeru stika z vsebino kapsule, je potrebno takoj umiti roke z veliko vode (glejte poglavje 4.2).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03225/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.07.2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 04. 2026