

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nintedanib Viatris 100 mg měkké tobolky
Nintedanib Viatris 150 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nintedanib Viatris 100 mg měkké tobolky

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 100mg měkká tobolka obsahuje 1,2 mg sójového lecithinu.

Nintedanib Viatris 150 mg měkké tobolky

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 150mg měkká tobolka obsahuje 1,8 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka).

Nintedanib Viatris 100 mg měkké tobolky

Nintedanib Viatris 100 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, podlouhlé, měkké želatinové tobolky broskvové barvy, s potiskem „JF1“ a o velikosti přibližně 16 × 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg měkké tobolky

Nintedanib Viatris 150 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, podlouhlé, měkké želatinové tobolky hnědé barvy, s potiskem „JF2“ a o velikosti přibližně 18 × 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Nintedanib Viatris je také indikován k léčbě dospělých s jinými chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními procesy (ILD) s progresivním fenotypem (viz bod 5.1).

Nintedanib Viatris je indikován k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let s klinicky významnými progredujícími fibrotizujícími intersticiálními plicními procesy (ILD) (viz body 4.2 a 5.1).

Nintedanib Viatris je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších se systémovou sklerodermií s přidruženým intersticiálním plicním procesem (*systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD*).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí: Léčbu mají zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou onemocnění, k jejichž léčbě je nintedanib schválen.

Pediatrickí pacienti: Léčba má být zahájena až po zapojení multidisciplinárního týmu (lékaři, radiologové, patologové) se zkušenostmi v diagnostice a léčbě fibrotizujících intersticiálních plicních procesů (ILD).

Dávkování

Dospělí

- *Idiopatická plicní fibróza (IPF)*
- *Jiné chronické fibrotizující intersticiální plicní procesy (ILD) s progresivním fenotypem*
- *Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním procesem (SSc-ILD)*

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 následující plánovaný termín. Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient nemá užít dodatečnou dávku. Doporučená maximální denní dávka 300 mg nesmí být překročena.

Úpravy dávky

Kromě případné symptomatické léčby může zvládnání nežádoucích účinků nintedanibu (viz body 4.4 a 4.8) zahrnovat snížení dávky a dočasné přerušení podávání do doby, než je příslušný nežádoucí účinek zvládnut do té míry, že lze pokračovat v léčbě. Léčbu nintedanibem lze znovu zahájit 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 nintedanibem je třeba ukončit.

Pokud průjem, nauzea a/nebo zvracení přetrvávají navzdory náležité podpůrné léčbě (včetně antiemetické léčby), může být nezbytné snížení dávky nebo přerušení léčby. Léčbu je možné znovu zahájit sníženou dávkou (100 mg dvakrát denně u dospělých pacientů) nebo plnou dávkou (150 mg dvakrát denně u dospělých pacientů). V případě závažného průjmu, nauzey a/nebo zvracení přetrvávajících navzdory symptomatické léčbě má být léčba nintedanibem ukončena (viz bod 4.4).

V případě přerušení léčby z důvodu zvýšených hladin aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) $> 3 \times$ horní hranice normálních hodnot (upper limit of normal, ULN) lze po návratu hladin aminotransferáz na výchozí hodnotu obnovit léčbu nintedanibem podáním 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).

Specifická doporučení ke snížení dávky k léčbě nežádoucích účinků u pediatrické populace jsou uvedena v tabulce 1.

Děti a dospívající ve věku od 6 do 17 let

- *Léčba klinicky významných progredujících fibrotizujících intersticiálních plicních procesů (ILD)*
- *Léčba systémové sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním procesem (SSc-ILD)*

Růst musí být pravidelně monitorován a u pacientů s otevřenými epifýzami se doporučuje jednou ročně posoudit změny růstových plotének pomocí zobrazovacího vyšetření. Přerušení léčby se má zvážit u pacientů, u nichž se vyvinou známky poruchy růstu nebo změny epifyzárních růstových plotének (viz body 4.4 a 4.8).

Minimálně jednou za 6 měsíců až do ukončení vývoje dentice se musí pravidelně provádět orální zubní vyšetření (viz body 4.4 a 4.8).

Doporučená dávka nintedanibu je u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 17 let založena na tělesné hmotnosti pacienta a podává se dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin (viz tabulka 1). V průběhu léčby má být dávka upravována podle tělesné hmotnosti.

Tabulka 1: Doporučená dávka nintedanibu a doporučená snížená dávka v miligramech (mg) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 17 let

Rozmezí tělesné hmotnosti	Dávka nintedanibu	Snížená dávka* nintedanibu
13,5** – 22,9 kg	50 mg (dvě tobolky po 25 mg [#]) dvakrát denně	25 mg [#] (jedna tobolka 25 mg [#]) dvakrát denně
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tři tobolky po 25 mg [#]) dvakrát denně	50 mg (dvě tobolky po 25 mg [#]) dvakrát denně
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna tobolka 100 mg nebo čtyři tobolky po 25 mg [#]) dvakrát denně	75 mg (tři tobolky po 25 mg [#]) dvakrát denně
57,5 kg a více	150 mg (jedna tobolka 150 mg nebo šest tobolek po 25 mg [#]) dvakrát denně	100 mg (jedna tobolka 100 mg nebo čtyři tobolky po 25 mg [#]) dvakrát denně
* Snížená dávka se doporučuje u dětí a dospívajících s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pughy) a ke zvládnutí nežádoucích účinků u pediatrické populace. Další informace o léčbě nežádoucích účinků jsou uvedeny výše.		
** Tělesná hmotnost pod 13,5 kg: Pokud tělesná hmotnost pacienta poklesne pod 13,5 kg, má být léčba přerušena.		

[#]Nintedanib Viatrix je dostupný pouze jako 100mg a 150mg měkké tobolky. Přípravek Nintedanib Viatrix tedy nelze podávat pediatrickým pacientům, kteří potřebují dávku menší než celých 100 mg. Pokud je zapotřebí alternativní dávka, je třeba použít jiný přípravek s nintedanibem, který takovou možnost nabízí.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pughy) je doporučená dávka nintedanibu 100 mg dvakrát denně v rozmezí přibližně 12 hodin. U pediatrických pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pughy) se doporučuje nižší počáteční dávka (viz tabulka 1). U dospělých a pediatrických pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pughy) je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby jako nástroj ke zvládnutí nežádoucích účinků. Bezpečnost a účinnost nintedanibu nebyly studovány u dospělých a pediatrických pacientů s poruchou funkce jater klasifikovanou jako skóre B a C dle Childa a Pughy. Léčba dospělých a pediatrických

pacientů se středně těžkou (skóre B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (skóre C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater nintedanibem se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nintedanibu nebyly studovány u pediatrických pacientů ve věku do 6 let. Proto se léčba nintedanibem u dětí do 6 let nedoporučuje. Nintedanib nebyl studován u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 13,5 kg, a proto se u této populace nedoporučuje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Nintedanib Viatrix je určen k perorálnímu podání. Tobolky je třeba užívat s jídlem, spolknout celé s vodou a nežvýkat. Tobolka se nesmí otevírat ani drtit (viz bod 6.6). Tobolky přípravku Nintedanib Viatrix lze užívat s malým množstvím (jednou čajovou lžičkou) měkkého jídla, např. jablečné přesnídávky nebo čokoládového pudinku, chladného nebo o pokojové teplotě; tobolka se musí okamžitě bez žvýkání spolknout, aby bylo zajištěno, že tobolka zůstane neporušená.

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Hypersenzitivita na nintedanib, arašídů nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Tento léčivý přípravek obsahuje sójový lecithin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální poruchy

Průjem

Průjem byl v klinických hodnoceních nejčastějším hlášeným gastrointestinálním nežádoucím účinkem (viz bod 4.8). U většiny pacientů se jednalo o nežádoucí účinek mírné 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 léčivými přípravky proti průjmu, např. loperamidem, přičemž může být nutné snížit dávku nebo přerušit léčbu. V léčbě nintedanibem lze pokračovat podáváním snížené dávky nebo plné dávky (viz bod 4.2). Pokud závažný průjem přetrvává navzdory symptomatické léčbě, je třeba léčbu nintedanibem ukončit.

Nauzea a zvracení

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

Pokud příznaky přetrvávají i přes odpovídající podpůrnou péči (včetně antiemetické léčby), může být nutné snížit dávku nebo léčbu přerušit. Léčbu lze znovu zahájit podáváním snížené dávky nebo plné dávky (viz bod 4.2, Úpravy dávky). Pokud závažné příznaky přetrvávají, je třeba léčbu nintedanibem ukončit.

Funkce jater

Bezpečnost a účinnost nintedanibu nebyly studovány u pacientů se středně těžkou (skóre B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (skóre C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater. Léčba nintedanibem se proto u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2). Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů

s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pugh) může zvýšit riziko nežádoucích účinků. Dospělí pacienti s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pugh) mají být léčeni sníženou dávkou nintedanibu (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 nintedanibem. 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 nintedanibem a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Po návratu hladin aminotransferáz na výchozí hodnotu lze v léčbě nintedanibem pokračovat podáváním plné dávky nebo léčbu obnovit podáváním snížené dávky, kterou lze následně zvýšit na plnou výši (viz bod 4.2, Úpravy dávky). Pokud se kterékoli zvýšení hodnot jaterních testů pojí s klinickými známkami nebo příznaky poškození jater, např. žloutenkou, je léčbu nintedanibem třeba trvale ukončit. Je třeba 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 poruchy funkce ledvin/renálního selhání. Pokud dojde k poruše funkce ledvin/renálnímu selhání, je třeba zvážit úpravu léčby (viz bod 4.2).

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 příhody krvácení, z nichž některé byly fatální (bez ohledu na to, zda pacienti užívali nebo neužívali antikoagulancia nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení). Tyto pacienty lze proto nintedanibem 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 vyřazeni. V klinických hodnoceních s dospělými pacienty byly arteriální tromboembolické příhody hlášeny s nízkou frekvencí (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 SENSICIS 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 koronární nemocí. U pacientů, u kterých 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, se má před zahájením užívání nintedanibu 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 s dospělými pacienty byl počet pacientů s perforací v obou léčebných skupinách až 0,3 %. Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu mohou mít pacienti zvýšené riziko gastrointestinálních perforací. Případy gastrointestinálních perforací a ischemické kolitidy, z nichž některé byly fatální, byly hlášeny po uvedení přípravku na trh. Obzvláštní 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 nintedanibem je možné zahájit nejdříve 4 týdny po operaci břicha. U pacientů, u kterých dojde ke gastrointestinální perforaci nebo ischemické kolitidě, je třeba léčbu nintedanibem trvale ukončit. Výjimečně lze nintedanib znovu nasadit po úplném odeznění ischemické kolitidy a pečlivém zhodnocení stavu pacienta a jiných rizikových faktorů.

Proteinurie v nefrotickém rozmezí a trombotická mikroangiopatie

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů proteinurie v nefrotickém rozmezí, 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 kterých se vyvinou známky nebo 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, má být léčba nintedanibem ukončena a provedeno důkladné vyšetření přítomnosti 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 projevovat bolestí hlavy, hypertenzí, poruchami zraku, epileptickými 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 nintedanibu může zvýšit krevní tlak. Systémový krevní tlak je třeba měřit pravidelně a dle klinické indikace.

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 parenterální epoprostenol/treprostinil nebo významné pravostranné srdeční selhání) byli z klinických hodnocení INBUILD a SENSICIS vyřazeni.

Nintedanib 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 specifický účinek nintedanibu na hojení ran. Léčbu nintedanibem je proto možné zahájit nebo – v případě perioperativního přerušení – obnovit pouze na základě klinického zhodnocení adekvátního hojení ran.

Současné podávání s pirfenidonem

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem u pacientů s IPF. 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 příhod. Poměr přínosu a rizika nebyl u souběžné léčby s pirfenidonem stanoven.

Účinek na interval QT

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

Alergická reakce

Přípravek Nintedanib Viatris obsahuje sójový lecithin. Je známo, že potraviny obsahující sóju způsobují u osob s alergií na sóju alergické reakce, včetně závažné anafylaxe (viz bod 4.3). U pacientů se známou alergií na proteiny obsažené v arašidech existuje zvýšené riziko závažných reakcí na přípravky obsahující sóju.

Pediatrická populace

Údaje o použití nintedanibu u pediatrických pacientů jsou omezené na malou podskupinu fibrotizujících intersticiálních plicních procesů (viz bod 5.1). Tato podskupina nezahrnuje všechny etiologie související s progredujícími fibrotizujícími intersticiálními plicními procesy u pediatrických pacientů.

U pediatrických pacientů existuje větší nejistota týkající se rozsahu léčebného přínosu než u dospělých.

Výše uvedená bezpečnostní opatření pro dospělé pacienty je nutné dodržovat také u pediatrické populace.

Specifická doporučení ke snížení dávky u pediatrické populace jsou uvedena v tabulce 1.

Zvláštnosti u pediatrické populace jsou podrobně uvedené níže:

Vývoj kostí a růst

V předklinických studiích byly pozorovány reverzibilní změny růstových plotének (viz bod 5.3). V pediatrickém klinickém hodnocení nebylo během podávání nintedanibu pozorováno významné zpomalení růstu. Dlouhodobé údaje o bezpečnosti nejsou u pediatrických pacientů dostupné. Růst musí být pravidelně monitorován a u pacientů s otevřenými epifýzami se doporučuje jednou ročně posouzení změn růstových plotének pomocí zobrazovacího vyšetření. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji známek poruchy růstu nebo změn epifyzárních růstových plotének, je třeba zvážit přerušování léčby.

Poruchy vývoje zubů

V předklinických studiích byly pozorovány poruchy vývoje zubů (viz bod 5.3). V pediatrickém klinickém hodnocení se riziko poruch vývoje zubů nepotvrdilo. Jako preventivní opatření je nutné alespoň jednou za 6 měsíců pravidelně provádět orální zubní vyšetření, a to až do dokončení vývoje dentice.

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 současném podávání se silným inhibitorem P-gp ketokonazolem ke zvýšení expozice nintedanibu 1,61krát vzhledem k AUC a 1,83krát vzhledem k C_{max} . V lékové interakční studii se silným induktorem P-gp rifampicinem došlo při současném podávání s rifampicinem v porovnání s podáváním samotného nintedanibu k poklesu expozice nintedanibu na 50,3 % vzhledem k AUC a na 60,3 % vzhledem k C_{max} . Při současném 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 přerušování 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.

Cytochromové (CYP) enzymy

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.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Současné podávání nintedanibu s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky nezměnilo ve významné míře farmakokinetiku perorálně podávaných antikoncepčních přípravků (viz bod 5.2).

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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 nintedanibem, vyhnuly otěhotnění a aby používaly vysoce účinné metody antikoncepce při zahájení léčby, během léčby a ještě nejméně 3 měsíce po poslední dávce nintedanibu. Nintedanib nemá významný vliv na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu (viz bod 5.2). Účinnost perorálně podávaných hormonálních 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 nintedanibem a v jejím průběhu je nutné podle potřeby provádět těhotenské testy.

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

Jestliže pacientka v průběhu léčby nintedanibem 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 kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby nintedanibem přerušeno.

Fertilita

Předklinické zkoumání nepotvrdilo negativní vliv na mužskou fertilitu (viz bod 5.3). Studie subchronické a chronické toxicity neposkytly při systémové expozici srovnatelné s maximální doporučenou dávkou pro člověka (maximum recommended human dose, MRHD) 150 mg dvakrát denně žádné důkazy o negativním vlivu na samičí fertilitu potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nintedanib 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

Shrnutí 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 2 poskytuje souhrn nežádoucích účinků přípravku dle třídy orgánových systémů MedDRA a frekvenční kategorie 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 2: Souhrn nežádoucích účinků přípravku dle frekvenční kategorie

Frekvence			
Třídy orgánových systémů preferovaný termín	Idiopatická plicní fibróza	Jiné chronické fibrotizující ILD s progresivním fenotypem	Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním procesem
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
Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté
Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie	Není známo	Není známo	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
Kolitida	Méně časté	Méně časté	Méně časté

Frekvence			
Třídy orgánových systémů preferovaný termín	Idiopatická plicní fibróza	Jiné chronické fibrotizující ILD s progresivním fenotypem	Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním procesem
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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Průjem

V klinických hodnoceních (viz bod 5.1) byl průjem nejčastěji hlášenou gastrointestinální příhodou. U většiny pacientů byla tato příhoda mírné až střední intenzity. Více než dvě třetiny pacientů s průměrem 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 3:

Tabulka 3: 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 %
Závažný 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 %
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 dávkování v případě průjmu a zvýšených hladin jaterních enzymů jsou uvedeny také v bodech 4.4, respektive 4.2.

Krvácení

V klinických hodnoceních byl počet pacientů, u kterých se vyskytlo krvácení, o něco vyšší u pacientů léčených nintedanibem, nebo byl v obou léčebných ramenech srovnatelný (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 traktu (viz bod 4.4).

Proteinurie

V klinických hodnoceních byl počet pacientů, u kterých se vyskytla proteinurie, nízký a v léčebných ramenech srovnatelný (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 proteinurie v nefrotickém rozmezí, 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 kterých se vyvinou známky nebo příznaky nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušování 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 fibrotizujícími ILD 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 hodnoty jaterních testů (3,8 %). Vzhledem k omezeným údajům není jisté, zda je riziko lékem indukovaného 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 body 4.2, 4.4 a 5.3).

Procentuální podíl pacientů s patologickými nálezy na epifyzární růstové ploténce vzniklými při léčbě 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 nebo při zobrazovacích vyšetřeních byl až do 24. týdne 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 %.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

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, šlo tedy o 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 dnů. 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 tyrosinkináz 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 (tyrosinkinázu specifickou pro lymfocyty), Lyn (tyrosinkinázu lyn), Src (protoonkogen tyrosinkinázu src) a CSF1R (receptor kolonie stimulujícího faktoru 1) kinázy. Nintedanib se kompetitivně váže na adenosintrifosfátovou (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 procesů.

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 procesem (rheumatoid arthritis-associated-(RA)-ILD) a dalších orgánových fibróz bylo prokázáno, že nintedanib má protizánětlivé a antifibrotické účinky na plíce, kůži, srdce, ledviny a játra. Kromě toho vykazoval nintedanib vaskulární aktivitu. Redukoval apoptózu buněk endotelu z 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, dvojitě zaslepených, 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, korigovanou na koncentraci hemoglobinu) < 30 % n.h. byli ze studií vyřazeni. Pacienti byli randomizováni v poměru 3 : 2 k léčbě nintedanibem 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 výchozímu celkovému skóre hodnocená v 52. týdnu pomocí dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 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 dostávali placebo. Výsledný léčebný účinek byl v obou klinických hodnoceních konzistentní. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 4.

Tabulka 4: Roční míra poklesu FVC (ml) v klinických hodnoceních INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčná 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)
Hodnota p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

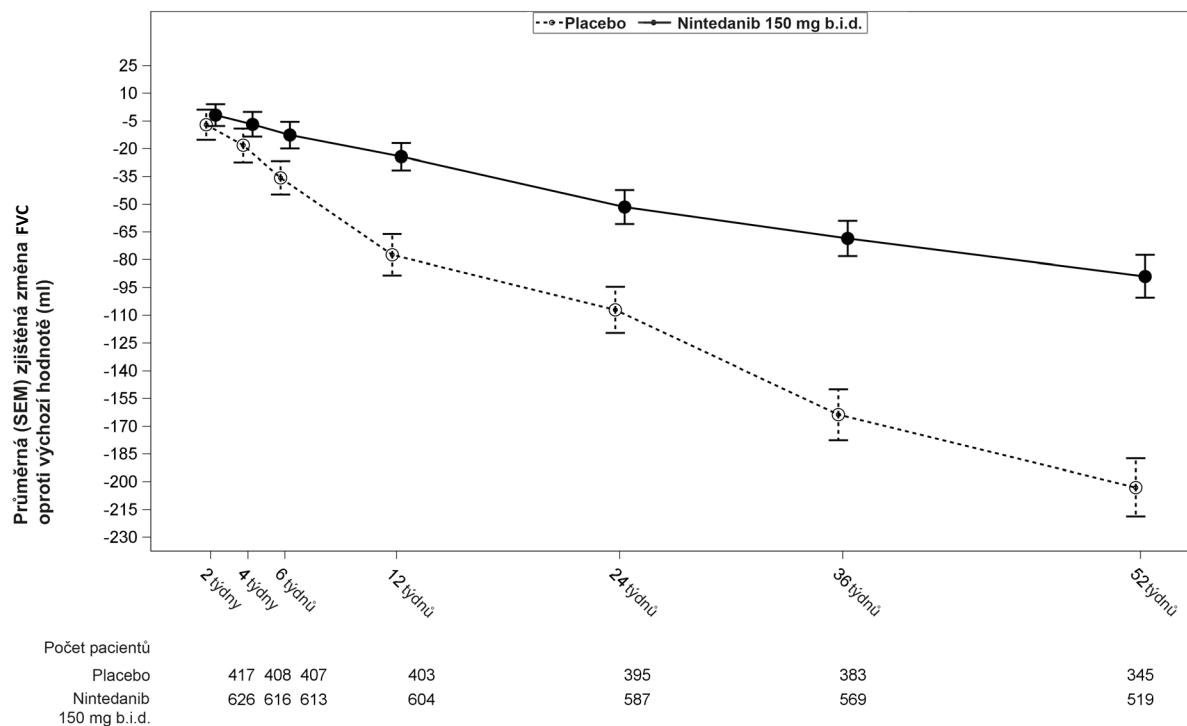
¹ Odhad na základě modelu regrese náhodných koeficientů.

CI: interval spolehlivosti.

V analýze citlivosti, 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 studii 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 5.

Tabulka 5: Podíl pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC) v 52. týdnu 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
5% práh						
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)
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)
Hodnota p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10% práh						
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)
Hodnota p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti, u nichž nedošlo k absolutnímu poklesu FVC v % n.h. většímu než 5 % nebo 10 %, v závislosti na prahu a s hodnocením FVC v 52 týdnech.

² Na 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 6: Počet pacientů, u nichž během 52 týdnů došlo k absolutnímu poklesu FVC v % n.h. o ≥ 10 % nebo úmrtí a doba do progresu v klinickém hodnocení INPULSIS-1, INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčná 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						
Hodnota p 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)

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

² Na základě log-rank testu.

³ Na základě Coxova regresního modelu.

Změna celkového skóre SGRQ v 52. týdnu oproti výchozímu stavu

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 mezi výchozím stavem a 52. týdnem 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 exacerbace IPF

V souhrnné analýze klinických hodnocení INPULSIS bylo u pacientů, kteří dostávali nintedanib, zjištěno číselně nižší riziko první akutní exacerbace než u pacientů, kteří dostávali placebo. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 7.

Tabulka 7: Počet pacientů s akutními exacerbacemi IPF během 52 týdnů a analýza doby do první exacerbace na základě příhod hlášených zkoušejícími v klinických hodnoceních INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčná 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)

	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
Porovnání s placebem ¹						
Hodnota p 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)

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

² Na základě log-rank testu.

³ Na základě Coxova regresního modelu.

V předem specifikované analýze citlivosti byl počet 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 exacerbace byl zjištěn poměr rizik (hazard ratio, HR) ve výši 0,32 (95% CI: 0,16; 0,65; p = 0,0010).

Analýza přežití

Předem specifikovanou souhrnnou analýzou údajů o přežití v klinických hodnoceních INPULSIS se zjistilo, 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 ve výši 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 8: 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						
Hodnota p 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)

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

² Na základě log-rank testu.

³ Na 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, absolvovali

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 (rozsah 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 nintedanibem v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS (-113,6 ml za rok). Profil nežádoucích příhod u nintedanibu v klinickém hodnocení INPULSIS-ON odpovídal profilu nežádoucích příhod v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Pacienti s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí (INSTAGE)

INSTAGE bylo multicentrické, multinárodní, prospektivní, randomizované a dvojitě zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami u pacientů s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí ($DLCO \leq 35\%$ n.h.) prováděné po dobu 24 týdnů. Nintedanibem v monoterapii bylo léčeno 136 pacientů. Výsledek primárního cílového parametru ukázal ve 12. týdnu na základě upravené průměrné změny oproti výchozímu stavu snížení celkového skóre Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) o -0,77 jednotek. Post-hoc porovnáním bylo prokázáno, že pokles FVC u těchto pacientů byl shodný s poklesem 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 byl shodný s profilem zjištěným v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Další údaje z klinického hodnocení fáze IV INJOURNEY s nintedanibem podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně a s přidáním pirfenidonu

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

Průměrné (SE) absolutní změny FVC od výchozího stavu do týdne 12 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).

Jiné chronické fibrotizující intersticiální plicní procesy (ILD) s progresivním fenotypem

Klinická účinnost nintedanibu byla zkoumána u pacientů s jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem ve dvojitě zaslepeném, randomizovaném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (INBUILD). Pacienti s IPF byli vyloučeni. Pacienti s klinickou diagnózou chronického fibrotizujícíhoILD 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, $\geq 5\%$ a $< 10\%$ pokles FVC se 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 o 30 % až méně než 80 % n.h. Pacienti museli mít progresi onemocnění navzdory léčbě považované v rámci klinické praxe za přiměřenou relevantnímuILD pacienta.

K podávání buď nintedanibu 150 mg dvakrát denně, nebo odpovídajícího placeba po dobu alespoň 52 týdnů bylo randomizováno celkem 663 pacientů, a to v poměru 1 : 1. Medián expozice nintedanibu po celou dobu trvání klinického hodnocení byl 17,4 měsíce a průměrná expozice nintedanibu po celou dobu trvání klinického hodnocení byla 15,6 měsíce. Randomizace byla stratifikována na základě fibrotického nálezu z vyšetření HRCT hodnoceného centrálními hodnotiteli. Randomizováno bylo 412 pacientů s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (usual interstitial pneumonia, UIP) na HRCT

a 251 pacientů s jinými fibrotickými změnami na HRCT. V tomto klinickém hodnocení byly k analýze definovány 2 koprímární populace: všichni pacienti (celková populace) a pacienti s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) na HRCT. 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 King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) 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 (standardní odchylka [SD, minimum-maximum]) 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, ani síla testu v něm použitého nebyla nastavena k tomu, aby se prokázal přínos nintedanibu v podskupinách se specifickými diagnózami. Konzistentní účinky byly prokázány v podskupinách s diagnózou ILD. Zkušenosti s nintedanibem u velmi vzácných progredujících 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 dostávali placebo, významně snížila, a to o 107,0 ml (tabulka 9), což odpovídá relativní účinnosti léčby 57,0 %.

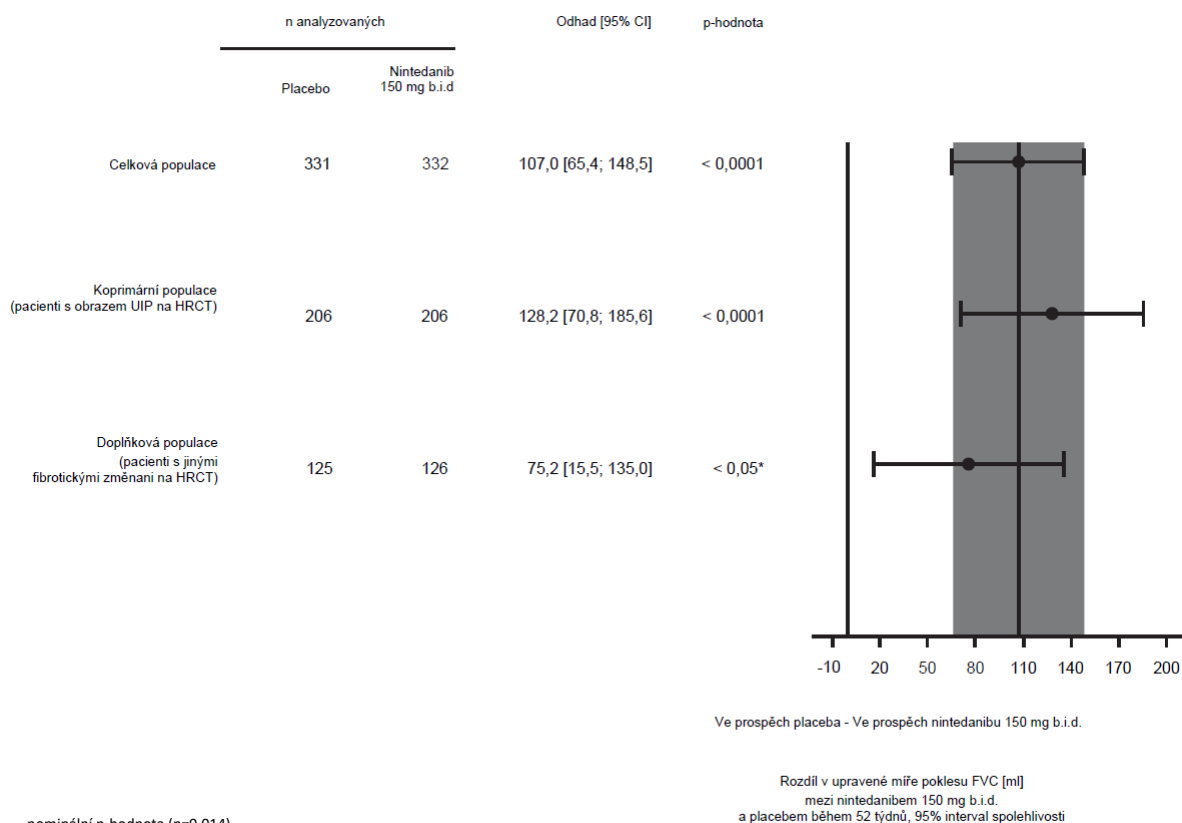
Tabulka 9: Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů

	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

¹ Vychází z regresního modelu náhodných koeficientů s fixními kategorickými účinky léčby, nálezu z vyšetření HRCT, fixního spojitého účinku času a výchozí hodnoty FVC (ml) a zahrnuje interakci léčba-čas a výchozí stav-čas.

Podobné výsledky byly pozorovány u koprímární populace pacientů s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) na HRCT. Léčebný účinek byl konzistentní v doplňkové populaci pacientů s jinými fibrotickými změnami na HRCT (p-hodnota interakcí 0,2268) (obrázek 2).

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

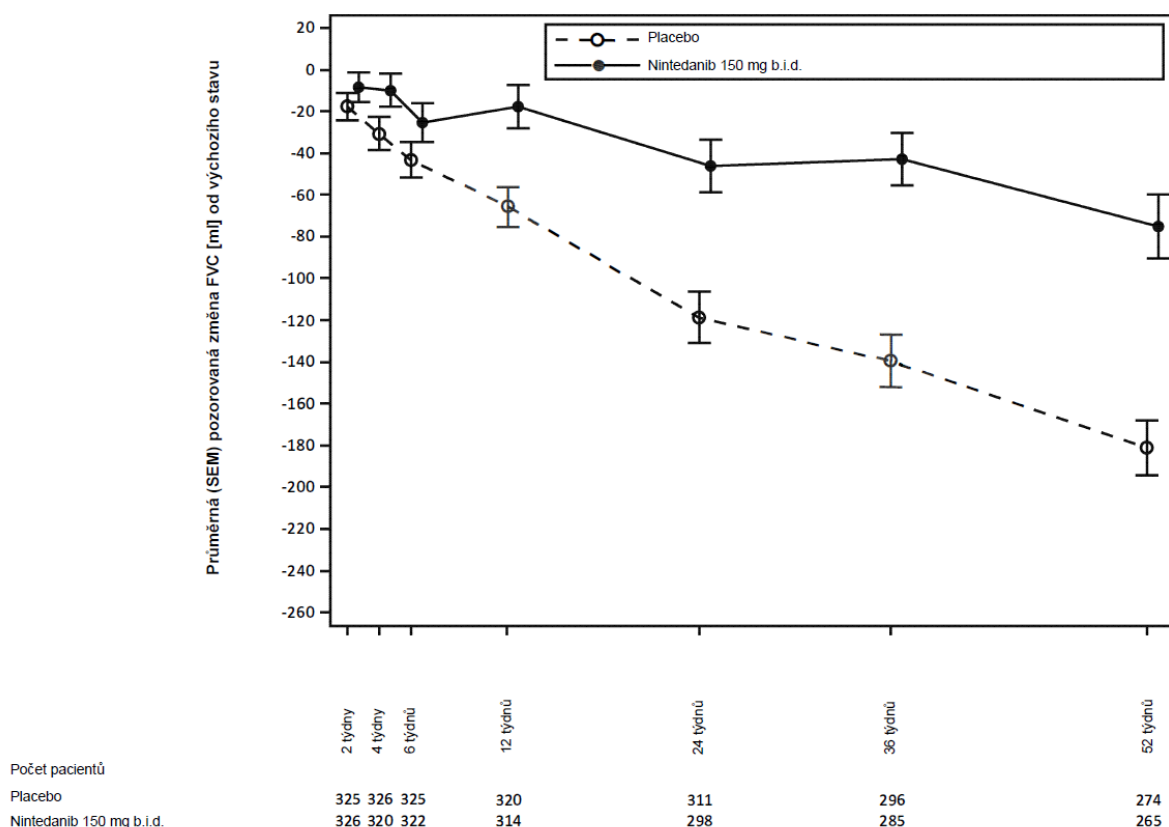


b.i.d. = dvakrát denně

Výsledky působení nintedanibu na snížení roční míry poklesu FVC byly potvrzeny všemi předem specifikovanými analýzami citlivosti 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 ve skupinách.

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 absolutní změny FVC (% n.h.) v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě. Upravená průměrná absolutní změna FVC (% n.h.) v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě byla nižší ve skupině s nintedanibem (-2,62 %) než ve skupině s placebem (-5,86 %). Upravený průměrný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 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% práh (tabulka 10).

Tabulka 10: 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
5% práh		
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
10% práh		
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

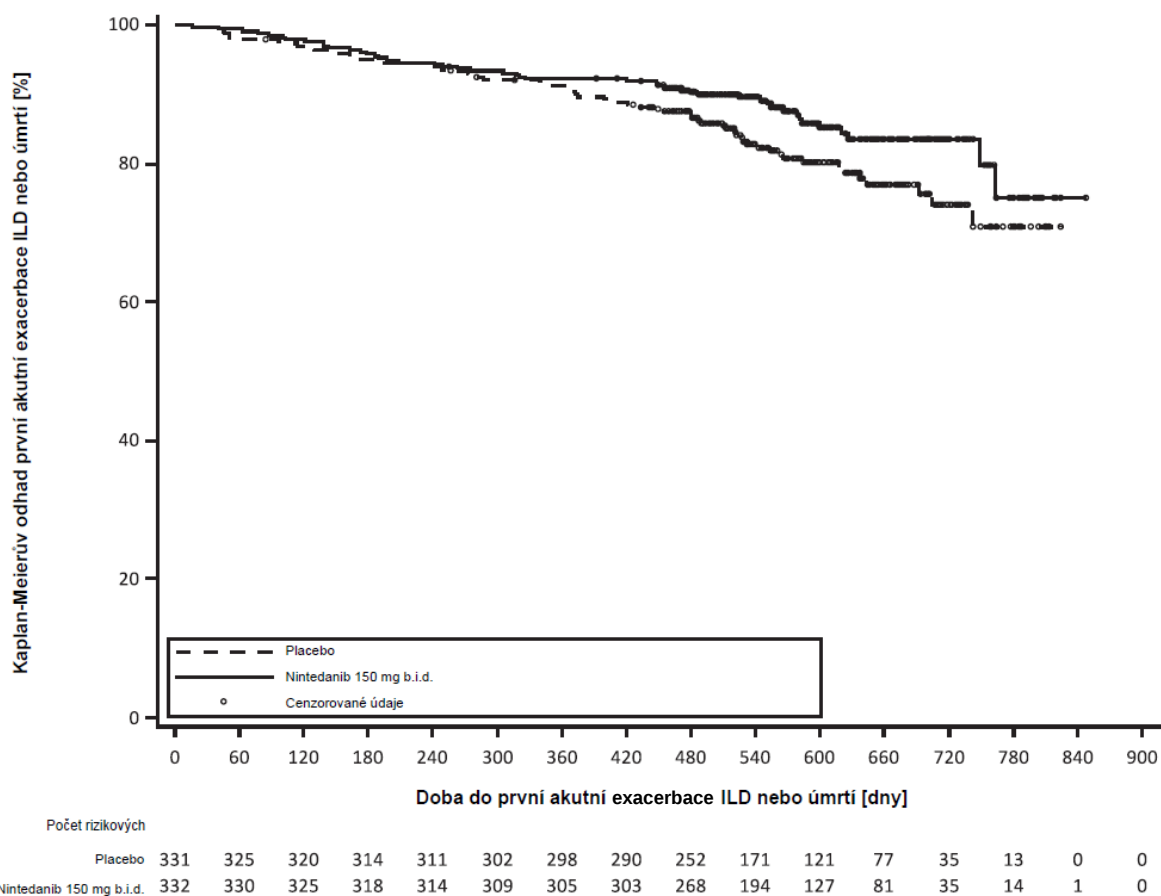
¹ Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti bez relativního poklesu většího než 5 % nebo většího než 10 % FVC n.h. v závislosti na prahu, a s hodnocením FVC v 52. týdnu (pacienti s chybějícími údaji v 52. týdnu byli považováni za nereagující na léčbu).

² Na základě modelu logistické regrese s výchozí FVC v % n.h. jako kontinuální kovariátou a nálezem na HRCT jako binární kovariátou.

Doba do první akutní exacerpace ILD nebo do úmrtí

V průběhu celého klinického hodnocení byl podíl pacientů s alespoň jednou příhodou první akutní exacerpace ILD 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: Kaplanova-Meierova křivka 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 progresse ($\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí

V klinickém hodnocení INBUILD se riziko progresse ($\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí snížilo u pacientů léčených nintedanibem. 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 progresse ($\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s placebem.

Kvalita života

Upravená průměrná změna 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 doménového skóre příznaků dyspnoe v dotazníku Living with pulmonary fibrosis (L-PF) oproti výchozímu stavu byla v 52. týdnu 4,28 ve skupině s nintedanibem v porovnání se 7,81 ve skupině s placebem. Upravený průměrný rozdíl mezi skupinami vyzněl ve prospěch skupiny s nintedanibem a dosáhl hodnoty -3,53 (95% CI: -6,14; -0,92; nominální $p = 0,0081$). Upravená průměrná absolutní změna doménového skóre příznaků kašle v dotazníku L-PF byla v 52. týdnu -1,84 ve skupině s nintedanibem v porovnání s 4,25 ve skupině s placebem. Upravený průměrný rozdíl mezi skupinami vyzněl ve prospěch skupiny s nintedanibem a dosáhl hodnoty -6,09 (95% CI: -9,65; -2,53; nominální $p = 0,0008$).

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

Klinická účinnost nintedanibu byla zkoumána u pacientů s SSc-ILD ve dvojitě zaslepeném, randomizovaném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (SENSCIS). SSc-ILD byla pacientům diagnostikována na základě klasifikačních kritérií systémové sklerodermie podle Americké revmatologické asociace/Evropské ligy proti revmatismu z roku 2013 (2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) a skenu provedeného počítačovou tomografií hrudníku s vysokým rozlišením (high resolution computed tomography, HRCT) během předchozích 12 měsíců. Celkem bylo v poměru 1 : 1 randomizováno 580 pacientů, a to buď k užívání nintedanibu 150 mg dvakrát denně, nebo odpovídajícího placeba po dobu minimálně 52 týdnů. Z uvedeného počtu pacientů podstoupilo léčbu 576. Randomizace byla stratifikována podle stavu protilátek proti anti-topoizomeráze (ATA). Jednotliví pacienti podstupovali zaslepenou léčbu v klinickém hodnocení po dobu až 100 týdnů (medián expozice nintedanibu 15,4 měsíce; průměrná expozice nintedanibu 14,5 měsíce).

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu FVC během 52 týdnů. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byla absolutní změna výchozí hodnoty modifikovaného kožního skóre podle Rodnana (modified Rodnan Skin Score, mRSS) oproti 52. týdnu a absolutní změna výchozí hodnoty celkového skóre dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) oproti 52. týdnu.

Z celkové populace pacientů tvořily 75,2 % ženy. Průměrný (standardní 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. Průměr (SD) doby od prvního výskytu příznaku neasociovaného s Raynaudovým syndromem byl 3,49 (1,7) roku. Ve výchozím stavu 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 ve výchozím stavu 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 11). To odpovídá relativnímu léčebnému účinku 43,8 %.

Tabulka 11: 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)
Porovnání s placebem		
Rozdíl ¹		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
p-hodnota		< 0,05

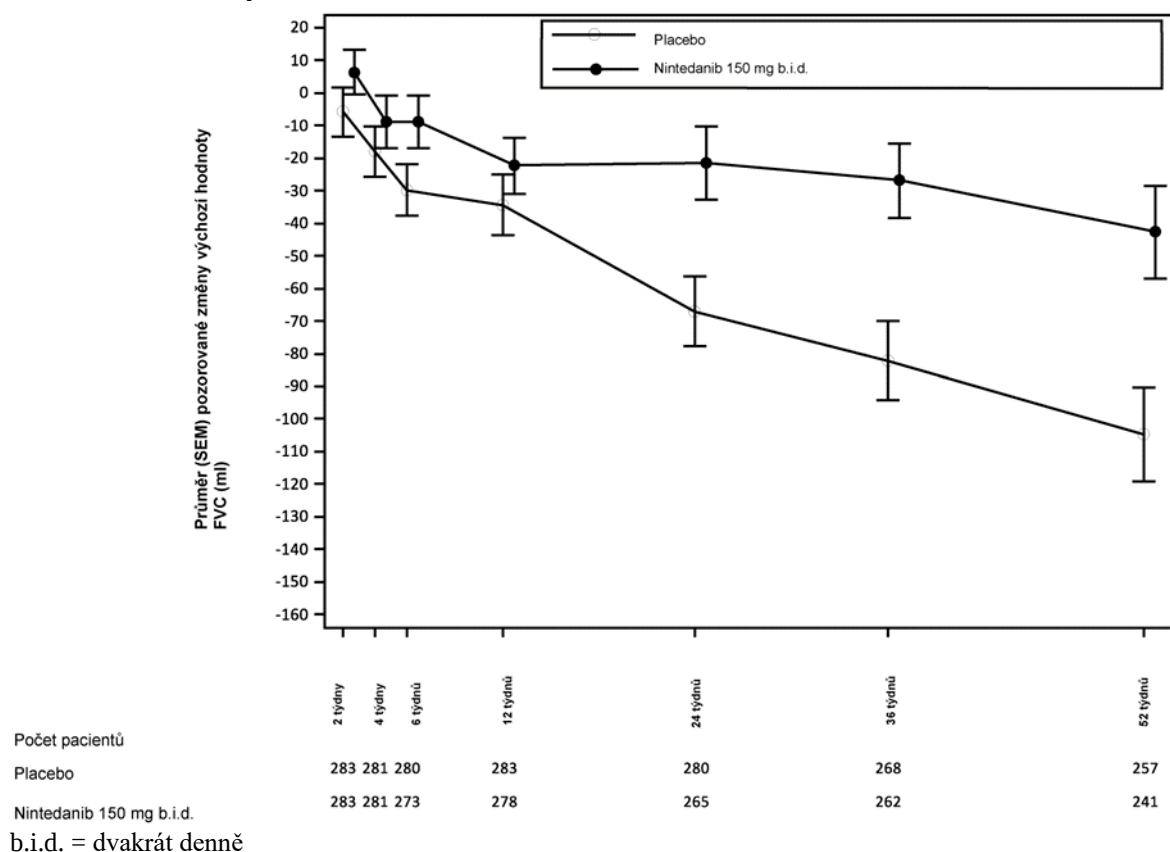
¹ Vychází z regresního modelu náhodných koeficientů s fixními kategorickými účinky léčby, stavu ATA, pohlaví, fixního spojitého účinku času, výchozí hodnoty FVC (ml), věku a výšky a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas. Náhodný efekt byl uveden ve vztahu k interceptu a času specifických pacientů. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované matice variance-kovariance. Interindividuální variabilita vycházela z modelu matice variance-komponenty variance-kovariance.

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

Kromě toho byly podobné účinky pozorovány u dalších cílových parametrů funkce plic, např. absolutní změny výchozí hodnoty FVC v ml oproti 52. týdnu (obrázek 5 a tabulka 12) a míry poklesu FVC v % n.h. během 52 týdnů (tabulka 13), což bylo dalším důkazem účinků nintedanibu na zpomalení progresse SSc-ILD. Mimoto došlo ve skupině s nintedanibem k absolutnímu poklesu FVC > 5 % n.h. u menšího počtu pacientů (20,6 % ve skupině s nintedanibem versus 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 versus 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 SENCIS) naznačila, že účinek nintedanibu na zpomalení progresse SSc-ILD z doby léčby přetrvával období 52 týdnů.

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



Tabulka 12: 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)
Porovnání s placebem		
Průměr ¹		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
p-hodnota		< 0,05

¹ Vychází ze smíšeného modelu opakovaných měření (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM), s fixními kategorickými účinky stavu ATA, návštěvy, interakce léčba-návštěva, interakce výchozí stav-návštěva, věku, pohlaví a výšky. Návštěva byla opakovaným měřením. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované matice variance-kovariance. Upravený průměr vycházel z údajů všech pacientů analyzovaných v modelu (nikoli jen pacientů s hodnotou ve výchozím stavu a měřením v 52. týdnu).

Tabulka 13: 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)
Porovnání s placebem		
Rozdíl ¹		1,15
95% CI		(0,09; 2,21)
p-hodnota		< 0,05

¹ Vychází z modelu regrese náhodných koeficientů s fixními kategoričnými účinky léčby, stavu ATA, fixního spojitého účinku času a výchozí hodnoty FVC (% n.h.) a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas. Náhodný účinek byl uveden ve vztahu k interceptu a času specifických pacientů. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované matice variance-kovariance. Interindividuální variabilita vycházela z modelu matice variance-komponenty variance-kovariance.

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

Upravená průměrná absolutní změna výchozí hodnoty mRSS 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 průměrný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl -0,21 (95% CI: -0,94; 0,53; p = 0,5785).

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

Upravená průměrná absolutní změna výchozí hodnoty celkového skóre SGRQ 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. Upravený průměrný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 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. Analýzou doby do úmrtí v průběhu celého klinického hodnocení byl zjištěn HR v hodnotě 1,16 (95% CI: 0,47; 2,84; p = 0,7535).

Interval QT

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

Pediatrická populace

Klinicky významný, progredující fibrotizující intersticiální plicní proces (ILD) a systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním procesem (SSc-ILD) u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let

Klinická bezpečnost a účinnost nintedanibu u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let s klinicky významným fibrotizujícím intersticiálním plicním procesem (ILD) byly zkoumány v explorativním, randomizovaném, dvojité zaslepeném a placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (InPedILD 1199-0337).

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání buď nintedanibu dvakrát denně (dávky upravené podle tělesné hmotnosti, včetně použití 25mg tobolek), nebo odpovídajícího placeba po dobu

24 týdnů, po které následovala otevřená léčba nintedanibem s různým trváním. Použití standardní léčby považované ošetřujícím lékařem za klinicky indikovanou bylo povoleno.

Primárním cílem klinického hodnocení InPedILD bylo zhodnocení dávky-expozice a bezpečnosti nintedanibu u dětí a dospívajících s klinicky významným fibrotizujícím ILD. Účinnost byla hodnocena pouze jako sekundární cíl.

Do klinického hodnocení InPedILD byli zařazeni děti a dospívající ve věku od 6 do 17 let s klinicky významnou fibrotizující ILD a nejméně 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 .

Randomizováno bylo celkem 39 pacientů (61,5 % dívek). Hodnoty ve výchozím stavu byly následující:

- 6-11 let: 12 pacientů, 12-17 let: 27 pacientů. Průměrný (standardní odchylka [SD]) věk byl 12,6 (3,3) roku.
- 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).
- Celkové průměrné Z-skóre BMI pro věk (SD) bylo ve výchozím stavu -0,6 (1,8).
- Celkové průměrné Z-skóre FVC (SD) ve výchozím stavu bylo -3,5 (1,9).

Nejčastějšími jedinými základními diagnózami ILD u zařazených pacientů byly:

- „deficit surfaktantových proteinů“ (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %),
- „systémová sklerodermie“ (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %).
- „toxická/radiační/léková pneumonitida“ (nintedanib: 11,5 %, placebo 7,7 %).
- „chronická hypersenzitivní pneumonitida“ byla hlášena u 2 pacientů (nintedanib: 7,7 %).
- zbývající základní diagnózy ILD hlášené vždy u 1 pacienta byly:
 - o fibróza po HSCT,
 - o juvenilní RA,
 - o juvenilní idiopatická artritida,
 - o dermatomyositida (DM),
 - o deskvamativní intersticiální pneumonitida,
 - o chřipka H1N1,
 - o nejasná (chronické difuzní onemocnění plic),
 - o COPA syndrom,
 - o mutace COPA genu,
 - o nediferencované onemocnění pojivové tkáně,
 - o postinfekční obliterující bronchiolitida,
 - o nespecifikovaná ILD,
 - o idiopatická a STING asociovaná vaskulopatie.

Výsledky primárního cílového parametru byly:

- **Expozice nintedanibu:**
 - o Expozice nintedanibu charakterizovaná jako $AUC_{\tau,ss}$ na základě vyšetření v ustáleném stavu byla u dětí a dospívajících všeobecně podobná a byla srovnatelná s $AUC_{\tau,ss}$ pozorovanou u dospělých (viz bod 5.2).

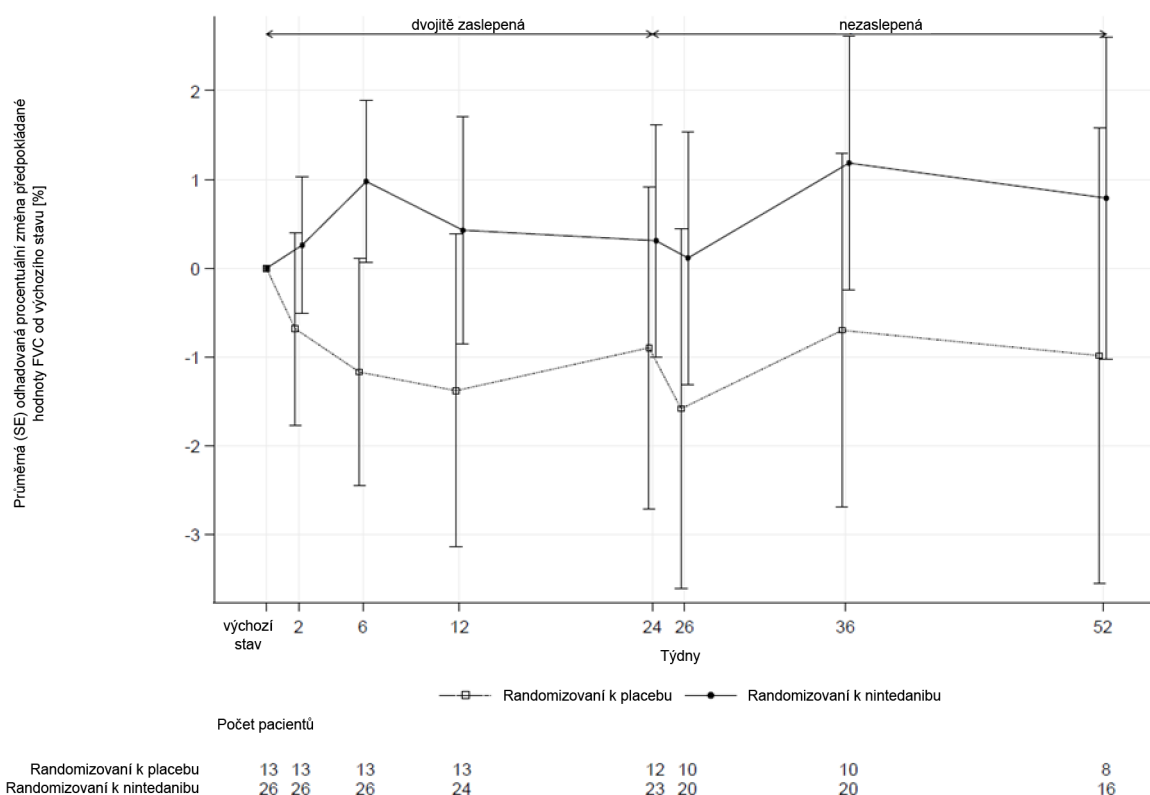
- **Nežádoucí příhody vzniklé při léčbě (24. týden):**
 - o Skupina s nintedanibem: 84,6 % pacientů (6-11 let: 75,0 %, 12-17 let: 88,9 %)
 - o Skupina s placebem: 84,6 % pacientů (6-11 let: 100 %, 12-17 let: 77,8 %)

Procentuální změna usilovné vitální kapacity (FVC) náležitě hodnoty od výchozího stavu byla zkoumána jako sekundární cílový parametr týkající se účinnosti. Výsledky (obr. 6):

- **24. týden:**
 - o Skupina s nintedanibem: upravená průměrná změna = 0,31 (95% CI: -2,36; 2,98)
 - o Skupina s placebem: upravená průměrná změna = -0,89 (95% CI: -4,61; 2,82)
 - o Rozdíl procentuální změny náležitě hodnoty FVC ve prospěch nintedanibu = 1,21 (95% CI: -3,40; 5,81)
- **52. týden:**
 - o Skupina randomizovaná k nintedanibu: upravená průměrná změna = 0,79 (95% CI: -2,95; 4,53)
 - o Skupina randomizovaná k placebu: upravená průměrná změna = -0,98 (95% CI: -6,26; 4,30)

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.

Obrázek 6: Upravený průměr (SE) absolutní změny FVC % oproti náležitě hodnotě ve výchozím stavu během 52 týdnů – léčný soubor*



* Po léčbě trvající 24 týdnů všichni pacienti dostávali nintedanib v otevřené části klinického hodnocení.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím nintedanib u všech podskupin pediatrické populace s IPF.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím nintedanib u pediatrické populace ve věku do 6 let s fibrotizujícími ILD (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nintedanib dosáhl maximálních plazmatických koncentrací přibližně 2-4 hod. po perorálním podání měkkých želatinových tobolek ve stavu sytosti (rozpětí 0,5-8 hod.). 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 metabolismem při prvním průchodu játry. Expozice nintedanibu se zvyšovala úměrně dávce v rozpětí dávek 50-450 mg jednou denně a 150-300 mg dvakrát denně. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací bylo dosaženo nejdéle do týdne od podání dávky.

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 do želatinového obalu při delší době expozice měkkému jídlu. Proto se neočekává, že by užívání tobolek s měkkým jídlem změnilo klinický účinek při okamžitém užití.

Ve studii biologické dostupnosti u zdravých dospělých jedinců mužského pohlaví po jediné dávce nintedanibu, podané buď jako jedna 100mg měkká želatinová tobolka, nebo jako čtyři 25mg měkké želatinové tobolky, byla biologická dostupnost v obou skupinách podobná.

Distribuce

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

Vazba nintedanibu na proteiny lidské plazmy *in vitro* byla vysoká, vázaná frakce činila 97,8 %. Za hlavní vazebný protein je považován sérový albumin. Nintedanib je distribuován především plazmou, 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-difosátglukuronosyltransferázami (UGT enzymy), především UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 a UGT1A10 na BIBF 1202 glukuronid.

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře, přičemž hlavním enzymem byl CYP3A4. Ve studii absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) u člověka nebylo možné hlavní CYP-dependentní metabolit v plazmě zjistit. *In vitro* představoval metabolismus závislý na CYP přibližně 5 % v porovnání s 25 % esterického štěpení. V předklinických studiích nintedanib, BIBF 1202 a glukuronid BIBF 1202 neinhibovaly ani neindukovaly enzymy CYP. Nepředpokládá se proto, že budou existovat lékové interakce mezi nintedanibem a substráty CYP, CYP inhibitory nebo 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). Renální

vylučování 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 (FK) nintedanibu lze považovat za lineární vzhledem k času (tedy údaje o 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 nintedanibu zůstaly stabilní po dobu více než jednoho roku.

Transport

Nintedanib je substrát 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 OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT2 ani MRP2. Nintedanib rovněž nebyl substrátem BCRP. *In vitro* byl pozorován pouze slabý inhibiční potenciál na OCT1, BCRP a P-gp, což je považováno za klinicky málo významné. Totéž platí pro nintedanib jako substrát OCT1.

Populační analýza farmakokinetiky u zvláštních populací

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu byly podobné u zdravých dobrovolníků, pacientů s IPF, pacientů s jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem, pacientů s SSc-ILD a onkologických pacientů. Podle populačních analýz farmakokinetiky (PopFK) u pacientů s IPF a nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) (n = 1 191) a deskriptivního výzkumu 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.

Populační analýzy FK naznačily středně významný vliv na expozici nintedanibu v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a rase (viz níže). Vzhledem k velkým interindividuálním rozdílům v expozici nejsou zjištěné středně významné účinky považovány za klinicky relevantní (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 PopFK modelu měli pacienti ve věku ≥ 75 let přibližně o 20-25 % vyšší expozici nintedanibu než pacienti mladší 65 let.

Pediatrická populace

Na základě analýzy farmakokinetických údajů studie InPedILD (1199-0337) vedlo perorální podávání nintedanibu podle dávkovacího algoritmu založeného na tělesné hmotnosti k expozici v rozmezí pozorovaném 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, resp. 167 ng/ml*h (83,6 %) u 23 pacientů ve věku od 12 do 17 let.

Analýzy údajů odpovědi na expozici ve studii InPedILD ukázaly vztah podobný jako E_{max} mezi expozicí a v procentech náležitě hodnoty FVC a rovněž Z-skóre FVC, což podporují údaje u dospělých. U procent náležitě hodnoty FVC byla EC_{50} 4,4 ng/ml (relativní standardní chyba: 28,6 %), a u Z-skóre FVC byla EC_{50} 5,0 ng/ml (relativní standardní chyba: 75,3 %).

Nintedanib nebyl zkoumán u dětí a dospívajících s poruchou funkce jater.

U dětí a dospívajících s fibrotizujícímILD a lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pughy) populační farmakokinetické modelování ukazuje, že doporučené snížení dávky (viz bod 4.2)

by vedlo při příslušném doporučeném snížení dávky k expozicím odpovídajícím expozicím nintedanibu u dospělých pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pughy).

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 tělesné hmotnosti 71,5 kg.

Rasa

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 kavkazskou populací (korigováno dle tělesné hmotnosti). Údaje u afroamerické populace byly velmi omezené, ale ve stejném rozpětí jako u kavkazské populace.

Porucha funkce jater

Ve specifické studii fáze I s jednorázovou dávkou a v porovnání se zdravými jedinci byla expozice nintedanibu dle C_{max} a AUC 2,2krát vyšší u dobrovolníků s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pughy; 90% CI: 1,3-3,7 u C_{max} a 1,2-3,8 u AUC). U dobrovolníků se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pughy) 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). Jedinci s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pughy) nebyli studováni.

Souběžná léčba pirfenidonem

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem u pacientů s IPF. Skupina 1 dostávala jednu dávku 150 mg nintedanibu před titrací dávky pirfenidonu směrem nahoru na 801 mg třikrát denně v ustáleném stavu a po této titraci (n = 20 léčených pacientů). Skupina 2 byla v ustáleném stavu léčena 801 mg pirfenidonu třikrát denně a pacientům bylo provedeno FK profilování před souběžnou léčbou nintedanibem v dávce 150 mg dvakrát denně a po alespoň 7 dnech této léčby (n = 17 léčených pacientů).

Ve skupině 1 byl upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) 93 % (57 % – 151 %) u C_{max} a 96 % (70 % – 131 %) u AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 12 při intraindividuálním porovnání). Ve skupině 2 byl upravený poměr 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

Ve studii farmakokinetiky byla u zdravých dobrovolníků specificky zkoumána souběžná léčba nintedanibem a bosentanem. Jedincům byla v ustáleném stavu podávána jedna dávka 150 mg nintedanibu před opakovaným podáním a po opakovaném podání bosentanu v dávce 125 mg dvakrát denně. Upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (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

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla pacientkám s SSc-ILD podána jednotlivá 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 dnů. Upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) byl 117 % (108 % – 127 %; $C_{\max}$) a 101 % (93 % – 111 %; AUC_{0-12}) u ethinylestradiolu a 101 % (90 % – 113 %; $C_{\max}$) a 96 % (91 % – 102 %; AUC_{0-12}) 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, i když plazmatickou expozici jako určující faktor rizika nelze vyloučit (viz bod 4.4).

Analýzy vztahu expozice-odpověď u pediatrické populace jsou uvedeny v odstavci Pediatrická populace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxikologie

Studie toxicity po podání jednotlivé 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 ztlustění epifyzárních růstových plotének během růstových fází kostí, které bylo po vysazení přípravku reverzibilní. Tyto změny jsou známy i u jiných VEGFR-2 inhibitorů a mohou být považovány za skupinový účinek.

Ve studiích toxicity s jinými živočichy než hlodavci byly pozorovány 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 arterií 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 a/nebo jeho metabolitů vyloučeny do mléka ($\leq 0,5$ % podané dávky).

Dvouleté studie kancerogenity u myší 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
glyceromakrogol-lauráty
sójový lecithin (E 322)

Tobolka

želatina
glycerol (E 422)
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)
žlutý oxid železitý (E 172)

Černý potisk

šelak
černý oxid železitý (E 172)
hydroxid amonný
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

Balení Al/Al jednodávkových blistrů obsahující 30 × 1 a 60 × 1 měkkých tobolek

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

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Nintedanib Viatriis 100 mg měkké tobolky

EU/1/25/1959/001

EU/1/25/1959/002

Nintedanib Viatriis 150 mg měkké tobolky

EU/1/25/1959/003

EU/1/25/1959/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR}

Datum posledního prodloužení registrace: {DD. měsíc RRRR}

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Německo

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komarom 2900
Maďarsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Viatris 100 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkké tobolky

30 × 1 měkká tobolka

60 × 1 měkká tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1959/001 (30 × 1 tobolka)
EU/1/25/1959/002 (60 × 1 tobolka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nintedanib Viatriis 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÝ BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Viatris 100 mg měkké tobolky
nintedanib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Viatris 150 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkké tobolky

30 × 1 měkká tobolka

60 × 1 měkká tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1959/003 (30 × 1 tobolka)
EU/1/25/1959/004 (60 × 1 tobolka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nintedanib Viatis 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÝ BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Viatris 150 mg měkké tobolky
nintedanib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Nintedanib Viatris 100 mg měkké tobolky

Nintedanib Viatris 150 mg měkké tobolky

nintedanib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nintedanib Viatris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nintedanib Viatris užívat
3. Jak se přípravek Nintedanib Viatris užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nintedanib Viatris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nintedanib Viatris a k čemu se používá

Přípravek Nintedanib Viatris obsahuje léčivou látku nintedanib. To je lék, který patří do třídy takzvaných inhibitorů tyrosinkináz a používá se k léčbě těchto onemocnění:

Idiopatická plicní fibróza (IPF) u dospělých

IPF je stav, při kterém tkáň v plicích v průběhu času zbytnuje, tuhne a jizví se. Zjizvení následně omezuje schopnost přenášet kyslík z plic do krevního oběhu a začne být obtížné zhluboka dýchat. Přípravek Nintedanib Viatris pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

Jiné chronické fibrotizující intersticiální plicní procesy (anglická zkratka je ILD) s progresivním fenotypem u dospělých

Kromě IPF existují i další onemocnění, při kterých tkáň v plicích časem zbytnuje, tuhne a jizví se (plicní fibróza) a která se stále zhoršují (progresivní fenotyp). Příkladem těchto onemocnění je hypersenzitivní pneumonitida, autoimunitní ILD (např. ILD při revmatoidní artritidě), idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie, neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie a další ILD. Přípravek Nintedanib Viatris pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

Klinicky významné progredující fibrotizující intersticiální plicní procesy (ILD) u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let

Plicní fibróza se může vyskytnout u pacientů s intersticiálním plicním procesem v dětském věku (anglická zkratka je chILD). V tomto případě plicní tkáň dětí a dospívajících v průběhu času zbytnuje, tuhne a jizví se. Přípravek Nintedanib Viatris pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním procesem (SSc-ILD) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších

Systémová sklerodermie (SSc), známá také jako skleroderma (a juvenilní systémová sklerodermie u dětí a dospívajících), je vzácné chronické autoimunitní onemocnění, které postihuje pojivové tkáně mnoha částí těla. Systémová sklerodermie způsobuje fibrózu (zjizvení a ztuhnutí) kůže a jiných vnitřních orgánů, jako jsou plíce. Pokud fibróza napadne plíce, říká se jí intersticiální plicní proces (ILD), a takový stav se nazývá SSc-ILD. Fibróza plic snižuje schopnost převádět kyslík do krevního

oběhu a omezuje schopnost dýchat. Přípravek Nintedanib Viatriis pomáhá snižovat rozsah dalšího zjizvování a tuhnutí plic.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nintedanib Viatriis užívat

Neužívejte přípravek Nintedanib Viatriis

- jestliže jste těhotná,
- jestliže jste alergický(á) na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Nintedanib Viatriis se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, nebo pokud Vám bylo zjištěno zvýšené množství bílkoviny v moči,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s krvácením,
- jestliže užíváte léčivé přípravky k ředění krve (jako je warfarin, fenprokumon nebo heparin) k zabránění tvorby krevních sraženin,
- jestliže užíváte pirfenidon, protože se tím může zvýšit riziko průjmu, pocitu na zvracení, zvracení a problémů s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy se srdcem (například srdeční příhodu),
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci. Nintedanib může ovlivnit způsob, jak se hojí rány. Léčba přípravkem Nintedanib Viatriis proto obvykle bude na určitou dobu přerušena v případě, že máte být operován(a). Lékař rozhodne, kdy bude léčba tímto přípravkem obnovena.
- jestliže máte vysoký krevní tlak,
- jestliže máte neobvykle vysoký krevní tlak v krevních cévách plic (plicní hypertenze),
- jestliže máte nebo jste měl(a) aneurysma (rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlínu ve stěně cévy.

Na základě těchto informací může lékař provést některé krevní testy, například zkontrolovat funkci jater. Lékař s Vámi výsledky těchto testů prodiskutuje a rozhodne, zda můžete dostat přípravek Nintedanib Viatriis.

Během užívání tohoto přípravku svého lékaře okamžitě informujte:

- jestliže dostanete průjem. Je důležité průjem včas léčit (viz bod 4, „Možné nežádoucí účinky“);
- jestliže zvracíte nebo trpíte nevolností (pocit na zvracení);
- jestliže se u Vás objeví neobjasněné příznaky, jako je zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), tmavá nebo hnědá moč (barvy čaje), bolest v pravé horní části břicha, budete krvácet častěji než obvykle či se Vám budou snadněji tvořit podlitiny nebo se budete cítit unaven(a); mohlo by se jednat o příznaky závažných problémů s játry;
- jestliže pociťujete silnou bolest v oblasti břicha, máte horečku, zimnici, trpíte nevolností, zvracíte nebo máte napnuté břicho nebo se cítíte nafouklý(á), protože to by mohly být příznaky proděravění stěny trávicího traktu (gastrointestinální perforace). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) žaludeční nebo dvanáctníkové vředy nebo divertikulární nemoc (tvorba výčlipek v tlustém střevě) nebo jste souběžně léčen(a) protizánětlivými léky (nesteroidní přípravky, slouží k úlevě od bolesti a otoku) nebo steroidy (používají se proti zánětům a alergiím), protože tím se může toto riziko zvýšit;
- jestliže máte kombinaci silné bolesti nebo křečí v břiše, červené krve ve stolici nebo průjmu, protože to mohou být příznaky zánětu střeva způsobeného nedostatečným krevním zásobením;
- jestliže pociťujete bolest v končetině nebo ji máte otekrou, zarudlou či teplou, protože to by mohly být příznaky krevní sraženiny v jedné z žil (druh krevní cévy);
- jestliže pociťujete tlak nebo bolest na hrudi, obvykle na levé straně těla, bolest šíje, čelisti, ramene nebo paže, máte rychlý srdeční tep, dušnost, pocit na zvracení nebo zvracíte, protože to mohou být příznaky srdeční příhody;

- jestliže silně krvácíte;
- jestliže se u Vás vyskytnou podlitiny, krvácení, horečka, únava a zmatenost. Může se jednat o známky poškození krevních cév známé jako trombotická mikroangiopatie (TMA);
- jestliže se u Vás vyskytnou příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, epileptický záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj. Mohou to být příznaky onemocnění mozku zvaného syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES).

Děti a dospívající

Děti ve věku do 6 let nemají přípravek Nintedanib Viatris užívat.

Lékař může po dobu, kdy užíváte tento léčivý přípravek, až do dokončení vývoje zubů provádět nejméně jednou za 6 měsíců pravidelná vyšetření zubů, a může jednou ročně (podle zobrazovacího vyšetření kostí) sledovat Váš růst.

Další léčivé přípravky a přípravek Nintedanib Viatris

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků, které jste získal(a) bez lékařského předpisu.

Přípravek Nintedanib Viatris se může vzájemně ovlivňovat s některými jinými léčivými přípravky.

Následující přípravky jsou příklady léků, které mohou zvyšovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4, „Možné nežádoucí účinky“):

- přípravek používaný k léčbě plísňových infekcí (ketokonazol)
- přípravek používaný k léčbě bakteriálních infekcí (erythromycin)
- přípravek, který ovlivňuje imunitní systém (cyklosporin)

Následující léčivé přípravky jsou příklady léků, které mohou snižovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou snižovat účinnost přípravku Nintedanib Viatris:

- antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy (rifampicin)
- přípravky používané k léčbě epileptických záchvatů (karbamazepin, fenytoin)
- rostlinný přípravek k léčbě deprese (třezalka tečkovaná)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek během těhotenství, neboť může poškodit Vaše nenarozené dítě a způsobovat vrozené vady.

Než zahájíte léčbu přípravkem Nintedanib Viatris, musíte podstoupit těhotenský test, aby bylo jisté, že nejste těhotná. Poradte se se svým lékařem.

Antikoncepce

- Ženy, které mohou otěhotnět, musí v době, kdy začnou užívat přípravek Nintedanib Viatris, během užívání přípravku Nintedanib Viatris a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce, aby předešly otěhotnění.
- O metodách antikoncepce, které jsou pro Vás nejvhodnější, se poraďte se svým lékařem.
- Zvracení a/nebo průjem či jiné stavy postihující trávicí soustavu mohou mít vliv na vstřebávání hormonálních antikoncepčních přípravků užívaných ústy, jako jsou antikoncepční pilulky, a mohou snížit jejich účinnost. Z toho důvodu je třeba, abyste se s lékařem poradila o jiné možné vhodné metodě antikoncepce, pokud se u Vás zmíněné stavy vyskytnou.
- Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že během léčby přípravkem Nintedanib Viatris otěhotníte nebo se budete domnívat, že jste těhotná.

Kojení

Během léčby přípravkem Nintedanib Viatris nekojte, protože existuje možné riziko poškození kojeného dítěte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Nintedanib Viatris může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jestliže se necítíte dobře, neříďte ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Nintedanib Viatris obsahuje sójový lecithin

Jestliže jste alergický(á) na sóju nebo arašídý, neužívejte tento léčivý přípravek (viz bod 2, část „Neužívejte přípravek Nintedanib Viatris“).

3. Jak se přípravek Nintedanib Viatris užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tobolky užíjte dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin každý den přibližně ve stejnou dobu, například jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer. To zajistí, že se v krevním oběhu udržuje stále množství nintedanibu. Tobolky spolkněte celé s vodou, tobolky nežvýkejte. Doporučuje se, abyste tobolky užíval(a) s jídlem, tedy během jídla nebo těsně před jídlem nebo po něm. Tobolku neotevírejte ani nedrťte (viz bod 5, část „Jak přípravek Nintedanib Viatris uchovávat“). Aby se přípravek lépe polykal, můžete tobolky užívat s malým množstvím (jednou čajovou lžičkou) měkkého jídla, např. jablečné přesnídávky nebo čokoládového pudinku, chladného nebo o pokojové teplotě. Tobolku spolkněte okamžitě a nežvýkejte, aby bylo zajištěno, že zůstane neporušená.

Dospělí

Doporučená dávka je jedna 100mg tobolka nebo jedna 150mg tobolka dvakrát denně (celkem 200 mg nebo 300 mg denně).

Neužívejte víc než doporučenou dávku 200 mg nebo 300 mg denně.

Jestliže doporučenou dávku nesnášíte (viz možné nežádoucí účinky v bodě 4), lékař může snížit denní dávku přípravku Nintedanib Viatris nebo Vám může sdělit, abyste přípravek Nintedanib Viatris přestal(a) užívat. Sám (sama) dávku nesnižujte ani léčbu neukončujte bez předchozí rady s lékařem.

Použití u dětí a dospívajících

Doporučená dávka závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

Informujte svého lékaře, pokud kdykoli během léčby poklesne tělesná hmotnost pacienta pod 13,5 kg.

Informujte svého lékaře, pokud máte problémy s játry.

Lékař Vám určí správnou dávku. V průběhu léčby Vám může dávku upravit.

Pokud nesnášíte doporučenou denní dávku tobolek Nintedanib Viatris (viz možné nežádoucí účinky v bodě 4), lékař Vám může denní dávku přípravku Nintedanib Viatris snížit.

Nesnižujte dávku ani léčbu neukončujte sám (sama) bez předchozí rady se svým lékařem.

Dávkování nintedanibu podle tělesné hmotnosti dětí a dospívajících:

Rozmezí tělesné hmotnosti v kilogramech (kg)	Dávka nintedanibu v miligramech (mg)
13,5 – 22,9 kg	50 mg (dvě tobolky po 25 mg [#]) dvakrát denně
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tři tobolky po 25 mg [#]) dvakrát denně
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna tobolka 100 mg nebo čtyři tobolky po 25 mg [#]) dvakrát denně
57,5 kg a více	150 mg (jedna tobolka 150 mg nebo šest tobolek po 25 mg [#]) dvakrát denně

[#]Nintedanib Viatris je dostupný pouze jako 100mg a 150mg měkké tobolky. Přípravek Nintedanib Viatris tedy nelze podávat pediatrickým pacientům, kteří potřebují dávku menší než celých 100 mg. Pokud je zapotřebí alternativní dávka, je třeba použít jiný přípravek s nintedanibem, který takovou možnost nabízí.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Nintedanib Viatris, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nintedanib Viatris

Jestliže jste zapomněl(a) užít předchozí dávku, neužívejte dvě tobolky najednou. Další dávku přípravku Nintedanib Viatris užijte dle plánu v další plánovanou dobu doporučenou lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nintedanib Viatris

Neukončujte užívání přípravku Nintedanib Viatris bez toho, aniž byste se nejprve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den po celou dobu, kdy Vám jej lékař předepisuje.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte být obzvlášť obezřetný(á) v případě, že se u Vás v průběhu léčby přípravkem Nintedanib Viatris objeví následující nežádoucí účinky:

Průjem (*velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 osob*):

Průjem může vést k dehydrataci: ke ztrátě tekutin a důležitých solí (elektrolytů, jako je sodík nebo draslík) z těla. Při prvních známkách průjmu pijte velká množství tekutin a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Co nejdříve začněte užívat vhodnou léčbu průjmu, například loperamid.

Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány tyto další nežádoucí účinky.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Idiopatická plicní fibróza (IPF)

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Jiné než normální výsledky jaterních testů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Snížení tělesné hmotnosti
- Krvácení
- Vyrážka
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční příhoda
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Selhání ledvin
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, epileptický záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

Jiné chronické fibrotizující intersticiální plicní procesy (ILD) s progresivním fenotypem

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Jiné než normální výsledky jaterních testů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Snížení tělesné hmotnosti
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Krvácení
- Závažné problémy s játry
- Vyrážka
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční příhoda
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Selhání ledvin
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)

- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, epileptický záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

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

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Jiné než normální výsledky jaterních testů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Krvácení
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Ztráta chuti k jídlu
- Snížení tělesné hmotnosti
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Selhání ledvin
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vyrážka
- Svědění

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Srdeční příhoda
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, epileptický záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

Fibrotizující intersticiální plicní proces (ILD) u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících byly podobné nežádoucím účinkům u dospělých pacientů. Jestliže se u Vás vyskytnou jakékoli nežádoucí účinky, sdělte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nintedanib Viatris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Teto léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že blistr, ve kterém jsou tobolky umístěny, je otevřený nebo je tobolka poškozená.

Pokud se dostanete do kontaktu s obsahem tobolky, okamžitě si umyjte ruce velkým množstvím vody (viz bod 3).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nintedanib Viatris obsahuje

- Léčivou látkou je nintedanib.

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

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

- Pomocnými látkami jsou:

Obsah tobolky: Triacylglyceroly se středním řetězcem, glyceromakrogol-lauráty a sójový lecithin (E 322)

Tobolka: Želatina, glycerol (E422), oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172)

Černý potisk: šelak, černý oxid železitý (E172), hydroxid amonný a propylenglykol (E1520).

Jak přípravek Nintedanib Viatris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Nintedanib Viatris 100 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, podlouhlé, měkké želatinové tobolky broskvové barvy s potiskem „JF1“ a o velikosti přibližně 16 mm x 6 mm.

Přípravek Nintedanib Viatris 150 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, podlouhlé, měkké želatinové tobolky hnědé barvy s potiskem „JF2“ a o velikosti přibližně 18 mm x 7 mm.

Přípravek Nintedanib Viatris je dostupný v jednodávkových blistrech obsahujících 30 × 1 nebo 60 × 1 tobolek:

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

Výrobce

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Německo

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komarom 2900
Maďarsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s. r. o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: +356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0) 20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals., S.L.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: +386 1 3 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.