

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ofev 100 mg měkké tobolky

Ofev 150 mg měkké tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Ofev 100 mg měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje nintedanibum 100 mg (ve formě nintedanibi esilas).

### Pomocná látka se známým účinkem

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

### Ofev 150 mg měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje nintedanibum 150 mg (ve formě nintedanibi esilas).

### Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka).

### Ofev 100 mg měkké tobolky

Ofev 100 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tobolky broskvové barvy s černým potiskem na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a „100“.

### Ofev 150 mg měkké tobolky

Ofev 150 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tobolky hnědé barvy s černým potiskem na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a „150“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

Ofev je indikován k léčbě dospělých se systémovou sklerodermií s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (*Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease, SSc-ILD*).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

### Dávkování

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 nesmí užít dodatečnou dávku. Doporučená maximální denní dávka 300 mg nesmí být překročena.

### *Úpravy dávky*

Kromě případné symptomatické léčby by zvládnutí nežádoucích účinků přípravku Ofev (viz body 4.4 a 4.8) mohlo zahrnovat snížení dávky a dočasné přerušení do doby, než je příslušný nežádoucí účinek zvládnut do té míry, že lze pokračovat v léčbě. V léčbě přípravkem Ofev lze pokračovat podáváním plné dávky (150 mg dvakrát denně) nebo snížené dávky (100 mg dvakrát denně). Pokud pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denně, léčbu přípravkem Ofev 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) nebo plnou dávkou (150 mg dvakrát denně). V případě těžkého průjmu, nauzey a/nebo zvracení přetrvávajícího navzdory symptomatické léčbě má být léčba přípravkem Ofev ukončena (viz bod 4.4).

V případě přerušení z důvodu zvýšených hladin aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) > 3x horní limit normy (upper limit of normal, ULN) lze při návratu hladin transamináz na výchozí hodnotu obnovit léčbu přípravkem Ofev podáním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) a dávku následně zvýšit na plnou výši (150 mg dvakrát denně) (viz body 4.4 a 4.8).

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Ofev u dětí ve věku 0-18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Hypersenzitivita na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Gastrointestinální poruchy

##### *Průjem*

Průjem byl v klinických hodnoceních (viz bod 5.1) nejčastějším hlášeným gastrointestinálním nežádoucím účinkem (viz bod 4.8). U většiny pacientů se jednalo o nežádoucí účinek 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 příznacích léčit adekvátní hydratací a léčivými přípravky proti průjmu, např. loperamidem, přičemž může být nutné snížit dávku nebo přerušit léčbu. V léčbě přípravkem Ofev lze pokračovat podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) nebo plné dávky (150 mg dvakrát denně). Pokud těžký průjem přetrvává navzdory symptomatické léčbě, je třeba léčbu přípravkem Ofev 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 přípravku Ofev až u 2,1 % pacientů, zvracení vedlo k ukončení podávání přípravku Ofev až u 1,4 % pacientů.

Pokud potíže přetrvávají i přes odpovídající podpůrnou péči (včetně antiemetické léčby), může být nutné snížit dávku nebo léčbu přerušit. V léčbě lze pokračovat podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) nebo plné dávky (150 mg dvakrát denně). Pokud závažné příznaky přetrvávají, je třeba léčbu přípravkem Ofev ukončit.

#### Funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Ofev nebyla studována u pacientů se středně těžkou (Child Pugh B) nebo těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater. Léčba přípravkem Ofev se proto u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2). Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater může zvýšit riziko nežádoucích účinků (Child Pugh A). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) se doporučuje léčba sníženou dávkou přípravku Ofev (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 transamináz a bilirubinu je tedy třeba vyšetřit před zahájením léčby a během prvního měsíce léčby přípravkem Ofev. 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 transamináz (AST nebo ALT) > 3x ULN, doporučuje se snížit dávku nebo přerušit léčbu přípravkem Ofev a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Při návratu hladin transamináz na výchozí hodnotu lze v léčbě přípravkem Ofev pokračovat podáváním plné dávky (150 mg dvakrát denně) nebo léčbu obnovit podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně), kterou lze následně zvýšit na plnou výši (viz bod 4.2). Pokud se kterékoli zvýšení hodnot jaterních testů pojí s klinickými příznaky poškození jater, např. žloutenkou, je léčbu přípravkem Ofev třeba trvale ukončit. Je třeba vyšetřit jiné možné příčiny zvýšení hladin jaterních enzymů.

Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (< 65 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, Úprava dávky).

#### Krvácení

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

Pacienti se známým rizikem krvácení, včetně pacientů s dědičnou predispozicí ke krvácení nebo pacientů, kterým byly podávány plné dávky antikoagulační léčby, nebyli do klinických hodnocení zařazeni. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nezávažné a závažné příhody krvácení, z nichž některé byly fatální (bez ohledu na to, zda pacienti užívali nebo neužívali antikoagulační nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení). Tyto pacienty lze proto přípravkem Ofev 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 byly arteriální tromboembolické příhody hlášeny s nízkou četností (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 2,5 % u přípravku Ofev versus 0,7 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 0,9 % u přípravku Ofev versus 0,9 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSICIS o 0,7 % u přípravku Ofev versus 0,7 % u placeba). V klinických hodnoceních INPULSIS došlo ve skupině s přípravkem Ofev 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 přípravkem Ofev a placebem vyrovnané. V klinickém hodnocení INBUILD byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí: 0,9 % u přípravku Ofev versus 0,9 % u placeba. V klinickém hodnocení SENSICIS byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí ve skupině s placebem (0,7 %), nebyl ale pozorován ve skupině s přípravkem Ofev. Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, včetně pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji 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 přípravku Ofev 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 byla frekvence 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 přípravkem Ofev je možné zahájit nejdříve 4 týdny po operaci břicha. U pacientů, u kterých dojde ke gastrointestinální perforaci nebo ischemické kolitidě, je třeba léčbu přípravkem Ofev trvale ukončit. Výjimečně lze přípravek Ofev znovu nasadit po úplném odeznění ischemické kolitidy a pečlivém zhodnocení stavu pacienta a jiných rizikových faktorů.

#### Hypertenze

Podávání přípravku Ofev může zvýšit krevní tlak. Systémový krevní tlak je třeba měřit pravidelně a dle klinické indikace.

#### Plicní hypertenze

Údaje o použití přípravku Ofev u pacientů s plicní hypertenzí jsou omezené.

Pacienti s významnou plicní hypertenzí (srdeční index  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup> nebo parenterální epoprostenol/treprostinil nebo významné pravostranné srdeční selhání) byli z klinických hodnocení INBUILD a SENSICIS vyřazeni.

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

#### Komplikace při hojení ran

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

#### Společné 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 účinků. Poměr přínosu a rizika nebyl u souběžné léčby s pirfenidonem stanoven.

#### Účinek na QT interval

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

#### Alergická reakce

Je známo, že potraviny obsahující sóju způsobují u osob s alergií na sóju alergické reakce, včetně závažné anafylaxe. U pacientů se známou alergií na bílkoviny obsažené v arašídech existuje zvýšené riziko závažných reakcí na přípravky obsahující sóju.

### **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 společném podávání s potentním inhibitorem P-gp ketokonazolem ke zvýšení expozice nintedanibu 1,61krát vzhledem k AUC a 1,83krát vzhledem k  $C_{max}$ . V lékové interakční studii s potentním induktorem P-gp rifampicinem došlo při společném 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 společném podávání s přípravkem Ofev 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 přípravkem Ofev (viz bod 4.2).

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

#### Enzymy cytochromu (CYP)

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

#### Společné podávání s jinými léčivými přípravky

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

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

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Nintedanib může poškozovat lidský plod (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby se v době, kdy jsou léčeny přípravkem Ofev, vyhnuly otěhotnění a aby používaly vysoce účinné metody antikoncepce při zahájení léčby, během léčby a ještě nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Ofev. Nintedanib nemá významný vliv na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu (viz bod 5.2). Účinnost perorálně podávaných antikoncepčních přípravků může být snížena zvrácením a/nebo

průjmem či jinými stavy, které ovlivňují absorpci. Ženy, které užívají perorálně podávané antikoncepční přípravky a u nichž se zmíněné stavy objevily, je třeba poučit, aby používaly alternativní vysoce účinné antikoncepční prostředky.

#### Těhotenství

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

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

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

#### Kojení

Informace o vylučování nintedanibu a jeho metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici. Předklinické studie prokázaly, že se do mléka kojících samic potkanů vylučují malá množství nintedanibu a jeho metabolitů ( $\leq 0,5$  % podané dávky). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Ofev přerušeno.

#### Fertilita

Předklinické zkoumání nepotvrdilo negativní vliv na mužskou fertilitu (viz bod 5.3). Subchronické a chronické studie 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**

Ofev má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby byli v průběhu léčby přípravkem Ofev 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 1 poskytuje souhrn nežádoucích účinků léčiva (ADR) 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Souhrn nežádoucích účinků dle frekvenční kategorie**

Třídy orgánových systémů preferovaný termín	Idiopatická plicní fibróza	Frekvence	
		Jiné chronické fibrotizující ILD s progresivním fenotypem	Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
Trombocytopenie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
Snížená tělesná hmotnost	Časté	Časté	Časté
Snížená chuť k jídlu	Časté	Velmi časté	Časté
Dehydratace	Méně časté	Méně časté	Není známo
<b>Srdeční poruchy</b>			
Infarkt myokardu	Méně časté	Méně časté	Není známo
<b>Cévní poruchy</b>			
Krvácení (viz bod 4.4)	Časté	Časté	Časté
Hypertenze	Méně časté	Časté	Časté
Aneurysmata a arteriální diskce	Není známo	Není známo	Není známo
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
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
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
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
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			
Vyrážka	Časté	Časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Alopecie	Méně časté	Méně časté	Není známo



<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
Renální selhání (viz bod 4.4)	Není známo	Méně časté	Méně časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté

### 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 průjmem hlásily jeho první nástup již během prvních tří měsíců léčby. U většiny pacientů byly tyto příhody zvládnuty protiprůjmovou léčbou, snížením dávky nebo přerušením léčby (viz bod 4.4). Přehled příhod průjmu hlášených v klinických hodnoceních je uveden v tabulce 2:

**Tabulka 2: Průjem v klinických hodnoceních během 52 týdnů**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Průjem	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Těžký průjem	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Průjem vedoucí ke snížení dávky přípravku Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Průjem vedoucí k ukončení podávání přípravku Ofev	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 přípravkem Ofev oproti 2,6 % pacientů užívajících placebo. V klinickém hodnocení INBUILD byly zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášeny u 22,6 % pacientů léčených přípravkem Ofev oproti 5,7 % pacientů užívajících placebo. V klinickém hodnocení SENSCIS byly zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášeny u 13,2 % pacientů léčených přípravkem Ofev oproti 3,1 % pacientů užívajících placebo. Zvýšené hladiny jaterních enzymů byly reverzibilní a nesouvisely s klinicky prokázanou chorobou jater.

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

#### *Krvácení*

V klinických hodnoceních byla frekvence pacientů, u kterých se vyskytlo krvácení, o něco vyšší u pacientů léčených přípravkem Ofev, nebo byla v obou léčebných ramenech srovnatelná (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 10,3 % u přípravku Ofev versus 7,8 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 11,1 % u přípravku Ofev versus 12,7 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSCIS o 11,1 % u přípravku Ofev 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 přípravku Ofev versus 1,4 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 0,9 % u přípravku Ofev versus 1,5 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSCIS o 1,4 % u přípravku Ofev versus 0,7 % u placeba).

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE31

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

Ve studiích *in vitro* s humánními buňkami bylo prokázáno, že nintedanib inhibuje procesy, u nichž se předpokládá, že se podílejí na iniciaci patogeneze fibrózy, uvolňování profibrotických mediátorů z monocytoidních buněk periferní krve a polarizaci makrofágů na alternativně aktivované makrofágy. Bylo rovněž prokázáno, že nintedanib inhibuje základní procesy orgánové fibrózy, proliferaci a migraci fibroblastů a jejich transformaci na aktivní fenotyp myofibroblastů a sekreci extracelulární matrix. Ve studiích se zvířaty vycházejících z řady různých modelů IPF, SSc/SSc-ILD, revmatoidní artritidy s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (rheumatoid arthritis-associated-(RA)-ILD) a dalších

orgánových fibróz bylo prokázáno, že nintedanib má protizánětlivé a antifibrotické účinky 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. byly ze studií vyřazeny. Pacienti byli randomizováni v poměru 3:2 na léčbu přípravkem Ofev 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 studiích konzistentní. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 3.

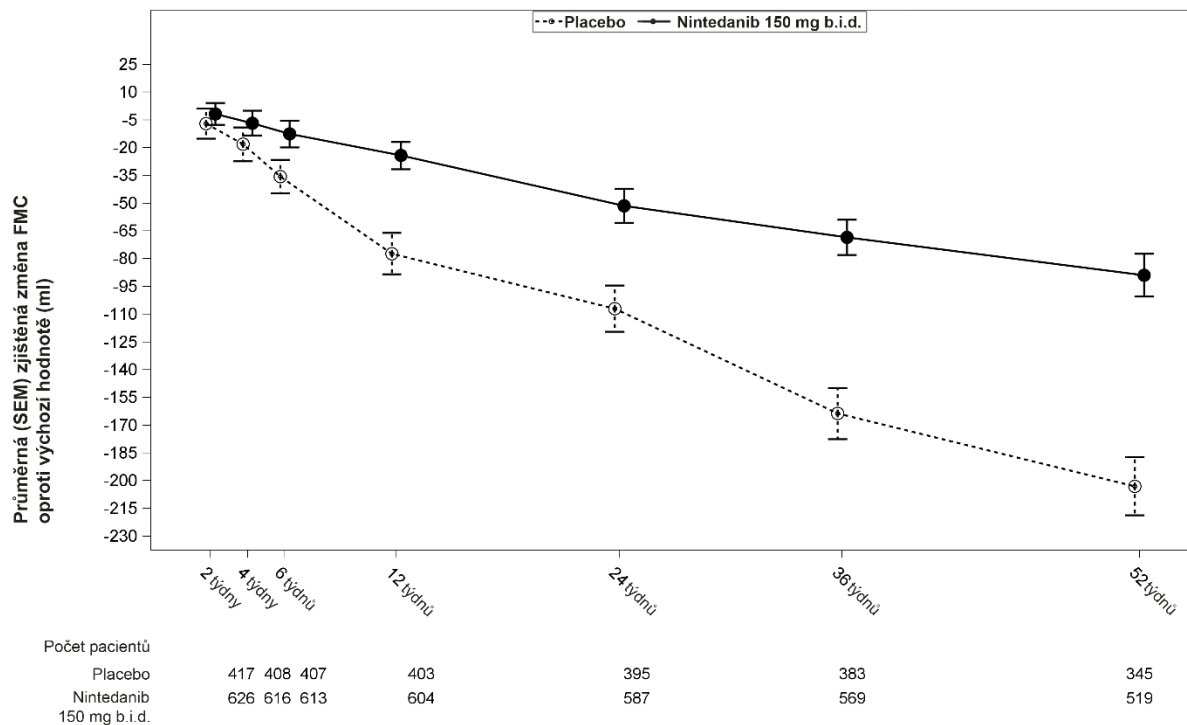
**Tabulka 3: Roční míra poklesu FVC (ml) ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet pacientů, jejichž data byla použita k analýze	204	309	219	329	423	638
Míra <sup>1</sup> (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 <sup>1</sup>		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
<sup>1</sup> 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 studiích INPULSIS byl podíl pacientů reagujících na léčbu z pohledu FVC, kteří jsou definováni jako pacienti s maximálním absolutním poklesem FVC do výše 5 % n.h. (prahová hodnota signalizující zvýšené riziko mortality u IPF), významně vyšší ve skupině s nintedanibem než s placebem. Podobné výsledky byly zjištěny v analýzách s využitím konzervativní prahové hodnoty 10 %. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 4.

**Tabulka 4: Podíl pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC) v 52. týdnu léčby ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje - léčena skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet pacientů, jejichž data byla použita k analýze	204	309	219	329	423	638
<b>5% práh</b>						
Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC <sup>1</sup> )	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 <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>10% práh</b>						
Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC <sup>1</sup> )	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 <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Na základě logistické regrese.

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

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

**Tabulka 5: Počet pacientů, u nichž během 52 týdnů došlo k absolutnímu poklesu FVC v % n.h. o  $\geq 10$  % nebo úmrtí a doba do progresu ve studii INPULSIS-1, INPULSIS-2 a souhrnné údaje - léčná skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 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 <sup>1</sup>						
Hodnota p <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Poměr rizik <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
<sup>1</sup> Na základě údajů shromážděných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah). <sup>2</sup> Na základě log-rank testu. <sup>3</sup> Na základě Coxova regresního modelu.						

Změna celkového skóre SGRQ oproti výchozímu v 52. týdnu

V souhrnné analýze studií 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 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 studií 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 6.

**Tabulka 6: Počet pacientů s akutními exacerbacemi IPF během 52 týdnů a analýza doby do první exacerbace na základě příhod hlášených zkoušejícími ve studii INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porovnání s placebem <sup>1</sup>						
Hodnota p <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Poměr rizik <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
<sup>1</sup> Na základě údajů shromažďovaných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah). <sup>2</sup> Na základě log-rank testu. <sup>3</sup> 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 přežívání

Předem specifikovanou souhrnnou analýzou údajů o přežívání ve studiích 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 bodů přežití (např. mortalita v průběhu léčby a úmrtí v souvislosti s respiračním selháním) vykazovaly soustavné numerické rozdíly ve prospěch nintedanibu.



**Tabulka 7: Mortalita ze všech příčin během 52 týdnů ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 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 <sup>1</sup>						
Hodnota p <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Poměr rizik <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
<sup>1</sup> Na základě údajů shromážděných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah). <sup>2</sup> Na základě log-rank testu. <sup>3</sup> Na základě Coxova regresního modelu.						

#### Dlouhodobá léčba přípravkem Ofev u pacientů s IPF (INPULSIS-ON)

Do otevřeného pokračování klinického hodnocení přípravku Ofev bylo zařazeno 734 pacientů s IPF. Pacienti, kteří dokončili 52týdenní léčebné období v klinickém hodnocení INPULSIS, absolvovali léčbu přípravkem Ofev v otevřeném pokračovacím klinickém hodnocení INPULSIS-ON. Medián doby expozice u pacientů léčených přípravkem Ofev 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 přípravkem v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS (-113,6 ml za rok). Profil nežádoucích účinků u přípravku Ofev v klinickém hodnocení INPULSIS-ON odpovídal profilu nežádoucích účinků v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

#### Pacienti s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí (INSTAGE)

INSTAGE bylo multicentrické multinárodní prospektivní randomizované a dvojité 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. 136 pacientů bylo léčeno přípravkem Ofev v monoterapii. Výsledek primárního cílového parametru ukázal ve 12. týdnu na základě upravené průměrné změny oproti výchozímu stavu snížení celkového skóre St Georges 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 přípravkem Ofev v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Profil bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Ofev u pacientů s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí byl shodný s profilem zjištěným v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

#### Další data z klinického hodnocení fáze IV INJOURNEY s přípravkem Ofev 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 účinky od výchozího stavu do týdne 12. Gastrointestinální nežádoucí účinky byly časté a odpovídaly stanovenému bezpečnostnímu profilu obou přípravků. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených pirfenidonem přidaným k nintedanibu oproti nintedanibu v monoterapii byl průjem, nauzea a zvracení.

Průměrné (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).

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

Klinická účinnost přípravku Ofev 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,  $\geq 5\%$  pokles FVC a  $<10\%$  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 přípravku Ofev 150 mg dvakrát denně nebo odpovídajícího placebo po dobu alespoň 52 týdnů bylo randomizováno celkem 663 pacientů, a to v poměru 1:1. Medián expozice přípravku Ofev po celou dobu trvání klinického hodnocení byl 17,4 měsíce a průměrná expozice přípravku Ofev 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 na HRCT (UIP) 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 na HRCT (UIP). Pacienti s jinými fibrotickými změnami na HRCT představovali „doplňkovou“ populaci.

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

Pacienti měli průměrný (standardní odchylka [SD, min-max]) věk 65,8 (9,8; 27–87) let a průměrnou hodnotu FVC 69,0 % n.h. (15,6; 42–137). Základní klinické diagnózyILD ve skupinách zastoupených v klinickém hodnocení byly hypersenzitivní pneumonitida (26,1 %), autoimunitníILD (25,6 %), idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie (18,9 %), neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie (17,2 %) a jináILD (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 diagnózouILD. Zkušenosti s nintedanibem u velmi vzácných progresivních fibrotizujícíchILD jsou omezené.

### Roční míra poklesu FVC

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

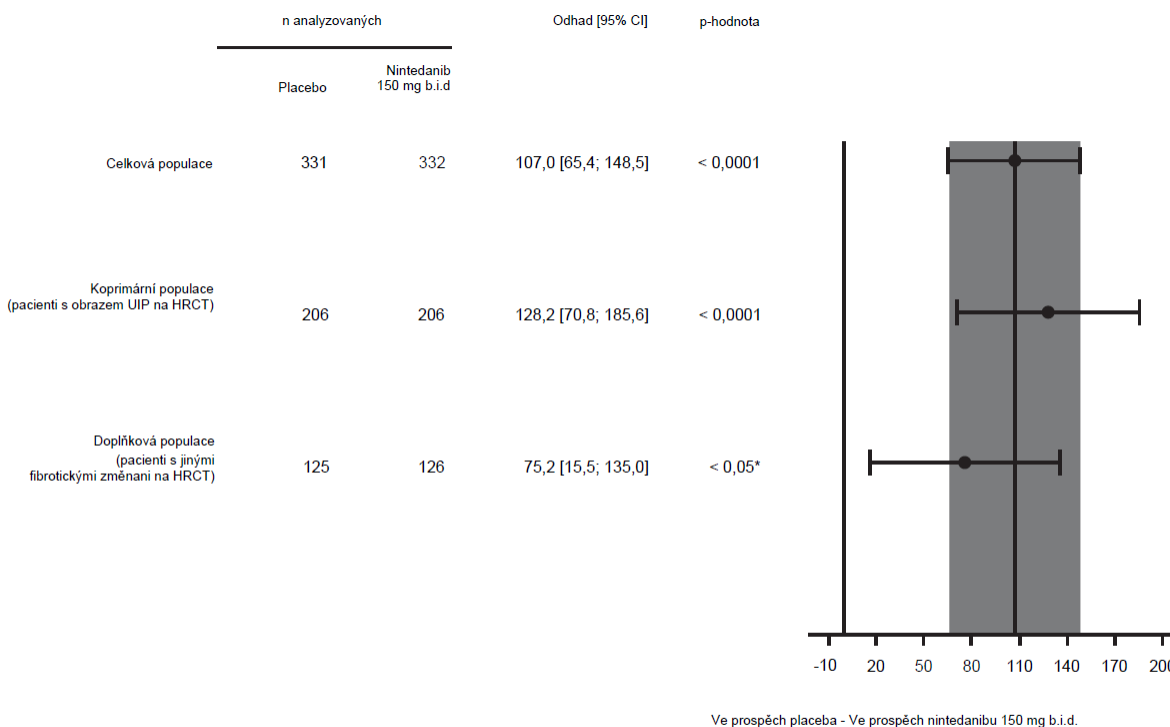
**Tabulka 8: Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů**

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

<sup>1</sup> 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 interakce léčba-čas a výchozí stav--čas.

Podobné výsledky byly pozorovány u koprímární populace pacientů s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT (UIP). Léčebný efekt 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 graf)**



\* nominální p hodnota (p = 0,014)

Rozdíl v upravené míře poklesu FVC [ml]  
mezi nintedanibem 150 mg b.i.d.  
a placebem během 52 týdnů, 95% interval spolehlivosti

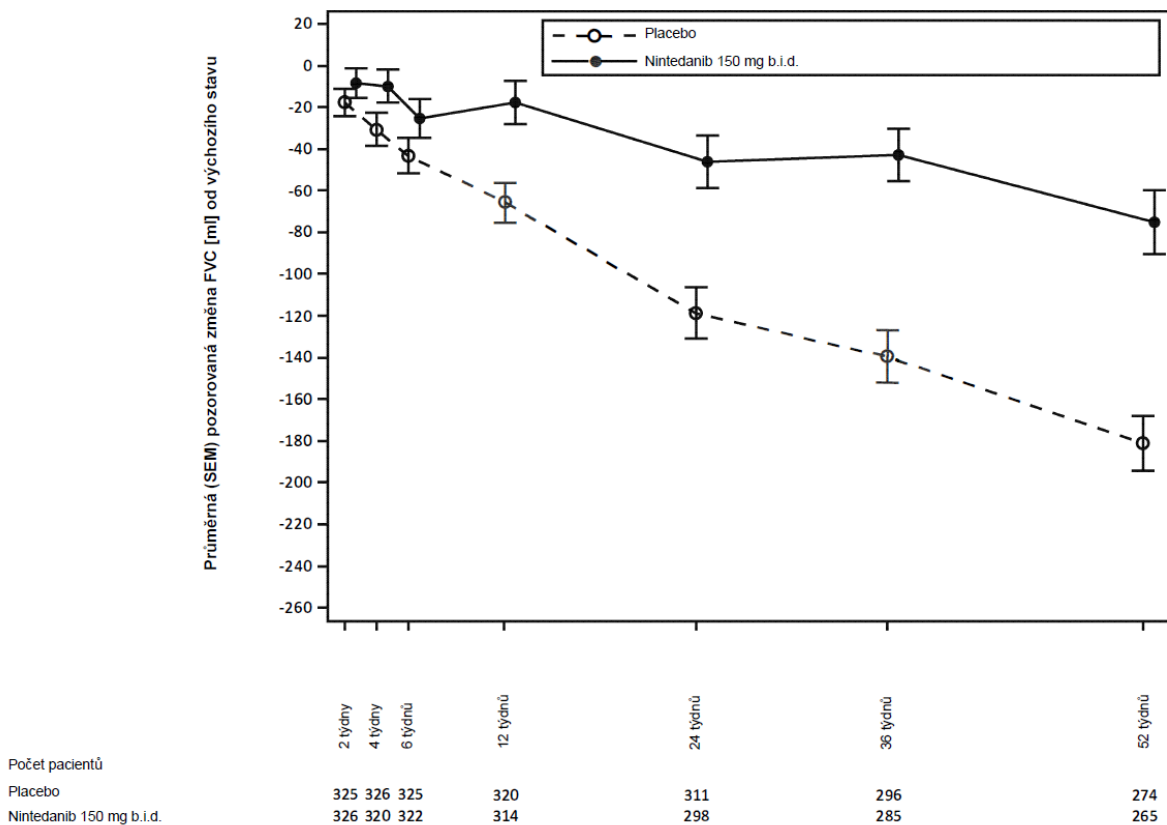
b.i.d. = dvakrát denně

Výsledky působení přípravku Ofev na snížení roční míry poklesu FVC byly potvrzeny všemi předem specifikovanými analýzami senzitivity a konzistentní výsledky byly pozorovány v podskupinách předem

specifikovaných k hodnocení účinnosti podle pohlaví, věkové skupiny, rasy, vstupní hodnoty FVC (% n.h.) a základní klinické diagnózy ILD.

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

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



b.i.d. = dvakrát denně

Příznivé účinky přípravku Ofev 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 přípravkem Ofev než ve skupině s placebem. Podobné výsledky byly zjištěny v analýzách používajících 10% práh (tabulka 9).

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

	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	331	332
<b>5% práh</b>		
Počet pacientů reagujících na léčbu (%) dle FVC <sup>1</sup>	104 (31,4)	158 (47,6)
Porovnání s placebem		
Poměr podílů pravděpodobností <sup>2</sup>		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nominální p-hodnota		< 0,0001
<b>10% práh</b>		
Počet pacientů reagujících na léčbu (%) dle FVC <sup>1</sup>	169 (51,1)	197 (59,3)
Porovnání s placebem		
Poměr podílů pravděpodobností <sup>2</sup>		1,42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nominální p-hodnota		0,0268

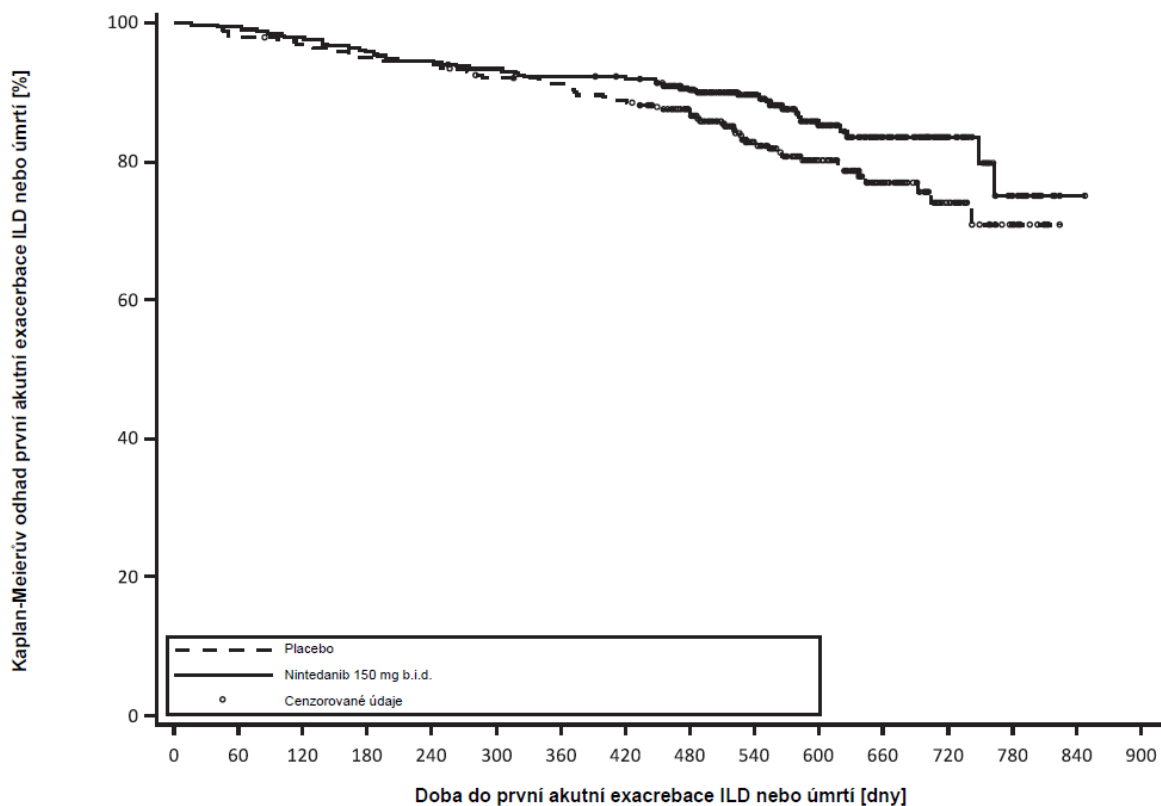
<sup>1</sup>Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti bez relativního poklesu většího než 5 % nebo většího než 10 % FVC n.h. v závislosti na prahu, a s hodnocením FVC v 52. týdnu (pacienti s chybějícími údaji v 52. týdnu byli považováni za nereagující na léčbu).

<sup>2</sup>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 exacerbace ILD nebo do úmrtí*

V průběhu celého klinického hodnocení byl podíl pacientů s alespoň jednou příhodou první akutní exacerbace ILD nebo s úmrtím 13,9 % ve skupině s přípravkem Ofev 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 exacerbace ILD nebo úmrtí u pacientů léčených přípravkem Ofev v porovnání s placebem (obrázek 4).

**Obrázek 4: Kaplan–Meierova křivka pro dobu do první akutní exacerbace ILD nebo do úmrtí v celém průběhu klinického hodnocení**



Počet rizikových	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Nintedanib 150 mg b.i.d.	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0

b.i.d. = dvakrát denně

### Analýza přežití

Riziko úmrtí bylo nižší ve skupině s přípravkem Ofev 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 přípravek Ofev, 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 přípravkem Ofev. Podíl pacientů s příhodou byl 35,2 % ve skupině s přípravkem Ofev a 48,3 % 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 přípravkem Ofev 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 přípravkem Ofev. 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 přípravkem Ofev v porovnání se 7,81 ve skupině s placebem. Upravený průměrný rozdíl mezi skupinami vyzněl ve prospěch skupiny s přípravkem Ofev 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 přípravkem Ofev v porovnání s 4,25 ve skupině s placebem. Upravený průměrný rozdíl mezi skupinami vyzněl ve prospěch skupiny s přípravkem Ofev a dosáhl hodnoty -6,09 (95% CI: -9,65; -2,53; nominální p = 0,0008).

### *Systemová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)*

Klinická účinnost přípravku Ofev 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 (HRCT, high resolution computed tomography) během předchozích 12 měsíců. Celkem bylo v poměru 1:1 randomizováno 580 pacientů, a to buď k užívání přípravku Ofev 150 mg dvakrát denně nebo odpovídajícího placebo 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 přípravku Ofev 15,4 měsíce; průměrná expozice přípravku Ofev 14,5 měsíce).

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu FVC během 52 týdnů. Hlavním sekundárním parametrem byla absolutní změna výchozí hodnoty modifikovaného kožního skóre podle Rodnana (mRSS, modified Rodnan Skin Score) 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 symptomu neasociovaného s Raynaudovým syndromem byl 3,49 (1,7) let. Při zařazení do klinického hodnocení užívalo 49,0 % pacientů stabilní léčbu mykofenolátem. Bezpečnostní profil u pacientů s mykofenolátem nebo bez mykofenolátu při zařazení do klinického hodnocení byl srovnatelný.

### Roční míra poklesu FVC

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

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

	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	288	287
Míra <sup>1</sup> (SE) poklesu během 52 týdnů	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Srovnání s placebem		

	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Rozdíl <sup>1</sup>		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
p-hodnota		< 0,05

<sup>1</sup> 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.

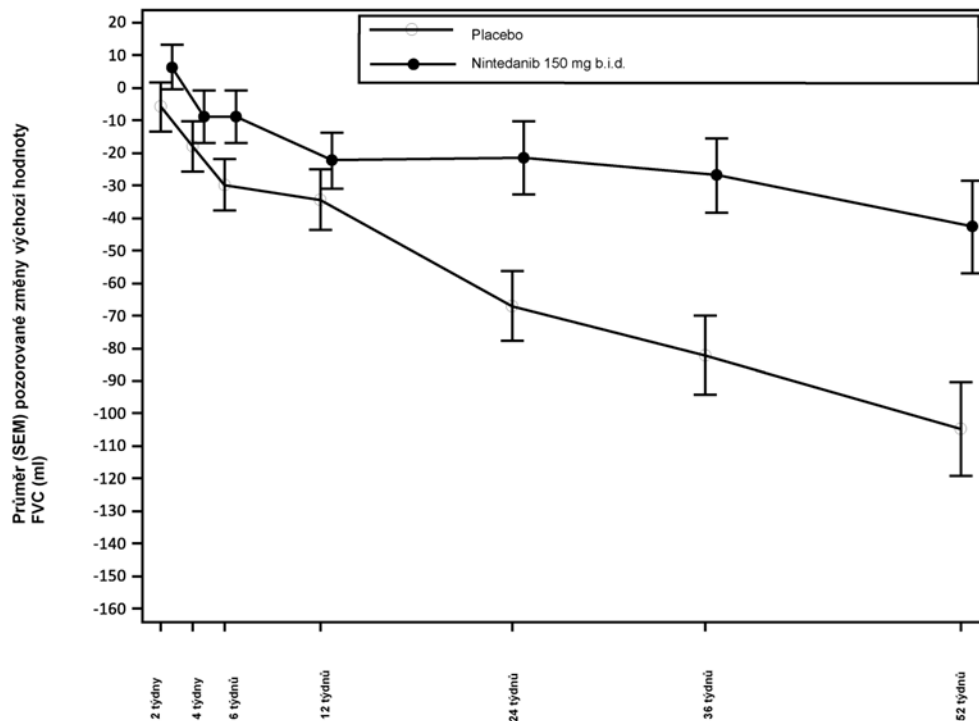
Účinek přípravku Ofev na roční míru poklesu FVC byl podobný ve všech předem specifikovaných analýzách citlivosti a v předem specifikovaných podskupinách nebyla zjištěna heterogenita (např. podle věku, pohlaví a používání mykofenolátu).

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

Explorativní analýza údajů z doby až do 100 týdnů (maximální délka léčby v klinickém hodnocení SENCIS) naznačila, že účinek přípravku Ofev 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**





Počet pacientů	2 týdny	4 týdny	6 týdnů	12 týdnů	24 týdnů	36 týdnů	52 týdnů
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 mg b.i.d.	283	281	273	278	265	262	241

b.i.d. = dvakrát denně

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

	Placebo	Ofev 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 <sup>1</sup> (SE) změny výchozí hodnoty oproti 52. týdnu	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Srovnání s placebem		
Průměr <sup>1</sup>		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
p-hodnota		< 0,05

<sup>1</sup> Vychází ze smíšeného modelu opakovaných měření (MMRM, Mixed Model for Repeated Measures), 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 12: Roční míra poklesu FVC (% n.h.) během 52 týdnů**

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

<sup>1</sup>Vychází z modelu regrese náhodných koeficientů s fixními kategorickými 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 přípravkem Ofev (-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 přípravkem Ofev (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 přežívání

Mortalita v průběhu celého klinického hodnocení byla u skupiny s přípravkem Ofev (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).

#### QT interval

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 QTcF interval.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ofev u všech podskupin pediatrické populace s IPF (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Nintedanib dosáhl maximálních plazmatických koncentrací přibližně 2-4 hodiny po perorálním podání měkkých želatinových tobolek ve stavu sytosti (rozpětí 0,5-8 hodin). Absolutní biologická dostupnost 100mg dávky byla u zdravých dobrovolníků 4,69 % (90 % CI: 3,615-6,078). Absorpce a biologická dostupnost jsou sníženy účinky transportérů a významným předsystémovým metabolismem při prvním průchodu játry. Proporcionalita dávky byla prokázána zvýšením expozice nintedanibu (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).

### Distribuce

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

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

### Biotransformace

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

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře, přičemž hlavním enzymem byl CYP 3A4. Ve studii absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) u člověka nebylo možné hlavní metabolit CYP dráhy v plazmě 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 a CYP induktory.

### Eliminace

Celková plazmatická clearance po intravenózní infuzi byla vysoká (CL: 1390 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 (PK) nintedanibu lze považovat za lineární vzhledem k času (tedy údaje pro podání jednotlivých dávek lze extrapolovat na opakované dávky). Při opakovaném podání docházelo k akumulaci 1,04krát u  $C_{max}$  a 1,38krát u  $AUC_{\tau}$ . Minimální koncentrace (trough) 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 OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, ani MRP-2. Nintedanib rovněž nebyl substrátem BCRP. *In vitro* byl pozorován pouze slabý inhibiční potenciál na OCT-1, BCRP a P-gp, což je považováno za klinicky málo významné. Totéž platí pro nintedanib jako substrát OCT-1.

### Populační 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 (PopPK) u pacientů s IPF a nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) (n=1191) a deskriptivního výzkumu nebyla expozice nintedanibu ovlivněna pohlavím (korigováno dle tělesné hmotnosti), lehkým či středním zhoršením funkce ledvin (odhadnuto na základě clearance kreatininu), požíváním alkoholu ani genotypem P-gp.

Populační analýzy PK 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 mírné účinky považovány za klinicky významné (viz bod 4.4).

#### *Věk*

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

Studie u pediatrických populací nebyly provedeny.

#### *Tělesná hmotnost*

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

#### *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*

V dedikované 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 (Child Pugh A; 90% CI 1,3 – 3,7 u  $C_{max}$  a 1,2 – 3,8 u AUC). U dobrovolníků se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) byla v porovnání se zdravými dobrovolníky expozice 7,6krát vyšší dle  $C_{max}$  (90% CI 4,4 – 13,2) a 8,7krát vyšší dle AUC (90% CI 5,7 – 13,1). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) 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 a po titraci dávky pirfenidonu směrem nahoru na 801 mg třikrát denně v ustáleném stavu (n = 20 léčených pacientů). Skupina 2 byla v ustáleném stavu léčena 801 mg pirfenidonu třikrát denně a pacientům bylo provedeno

FK profilování před a po alespoň 7 dnech souběžné léčby nintedanibem v dávce 150 mg dvakrát denně (n = 17 léčených pacientů). Ve skupině 1 byl upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) 93 % (57 % – 151 %) a 96 % (70 % – 131 %) u  $C_{max}$  a  $AUC_{0-tz}$  nintedanibu (n = 12 při intraindividuálním porovnání). Ve skupině 2 byl upravený poměr geometrických průměrů (90 % CI) 97 % (86 % – 110 %) a 95 % (86 % – 106 %) u  $C_{max,ss}$  a  $AUC_{\tau,ss}$  pirfenidonu (n = 12 při intraindividuálním porovnání).

Na základě těchto výsledků nebyl při souběžném podávání zjištěn žádný průkaz relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi nintedanibem a pirfenidonom (viz bod 4.4).

#### *Souběžná léčba bosentanem*

Ve studii farmakokinetiky byla u zdravých dobrovolníků specificky zkoumána souběžná léčba přípravkem Ofev a bosentanem. Subjektům byla v ustáleném stavu podána jedna dávka 150 mg přípravku Ofev před a po opakovaném podání dávek 125 mg bosentanu 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 jednorázová dávka kombinující 30  $\mu$ g ethinylestradiolu a 150  $\mu$ g levonorgestrelu, a to před podáním a po podání nintedanibu v dávce 150 mg dvakrát denně po dobu nejméně 10 dní. Upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) byl 117 % (108 % - 127 %;  $C_{max}$ ) a 101 % (93 % - 111 %;  $AUC_{0-tz}$ ) u ethinylestradiolu a 101 % (90 % - 113 %;  $C_{max}$ ) a 96 % (91 % - 102 %;  $AUC_{0-tz}$ ) u levonorgestrelu (n = 15), což ukazuje, že souběžné podávání nintedanibu nemá významný účinek na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu.

#### *Vztah expozice-odpověď*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Obecná toxikologie

Studie toxicity po podání jednorázové dávky potkanům a myším naznačily nízký potenciál nintedanibu k akutní toxicitě. V toxikologických studiích s opakovaným podáváním u potkanů byly nežádoucí účinky (např. ztlustění epifyzárních štěrbin, léze na řezácích) většinou spojené s mechanismem účinku nintedanibu (tedy inhibice VEGFR-2). 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 byl pozorován průjem a zvracení spojené se snížením příjmu potravy a ztrátou tělesné hmotnosti.

U potkanů, psů a opic druhu cynomolgus 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 opic druhu rhesus.

### Reprodukční toxicita

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

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

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

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

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

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

Studie genotoxicity nenaznačily žádný mutagenní potenciál nintedanibu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

triacylglyceroly se středním řetězcem  
tvrdý tuk  
sójový lecithin (E 322)

#### Obal tobolky

želatina  
glycerol 85%  
oxid titaničitý (E 171)  
červený oxid železitý (E 172)  
žlutý oxid železitý (E 172)

#### Potiskový inkoust

šelak  
černý oxid železitý (E 172)  
propylenglykol (E 1520)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Ofev 100 mg měkké tobolky

Přípravek Ofev 100 mg měkké tobolky je k dispozici v následujících velikostech balení:

- 30 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech
- 60 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech

#### Ofev 150 mg měkké tobolky

Přípravek Ofev 150 mg měkké tobolky je k dispozici v následujících velikostech balení:

- 30 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech
- 60 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

#### Ofev 100 mg měkké tobolky

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

#### Ofev 150 mg měkké tobolky

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. ledna 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 23. září 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

01/2021

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