

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nintedanib Accordpharma 100 mg meke kapsule

Nintedanib Accordpharma 150 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nintedanib Accordpharma 100 mg meke kapsule

Jedna meka kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 1,2 mg sojinog lecitina.

Nintedanib Accordpharma 150 mg meke kapsule

Jedna meka kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 1,8 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula).

Nintedanib Accordpharma 100 mg meke kapsule

Neprozirna, duguljasta, meka želatinska kapsula boje breskve, približne veličine 16 mm, s oznakom „JF1“ otisnutom crnom tintom, koja sadrži svijetlo zelenkasto-žutu do blijedožutu suspenziju.

Nintedanib Accordpharma 150 mg meke kapsule

Neprozirna, duguljasta, meka želatinska kapsula smeđe boje, približne veličine 18 mm, s oznakom „JF2“ otisnutom crnom tintom, koja sadrži svijetlo zelenkasto-žutu do blijedožutu suspenziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nintedanib Accordpharma je indiciran u kombinaciji s docetakselom za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim, metastatskim ili lokalno rekurentnim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s histološkim nalazom adenokarcinoma, nakon kemoterapije kao prve linije liječenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Nintedanib Accordpharma mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni terapije protiv raka.

Doziranje

Preporučena doza nintedaniba je 200 mg primijenjeno dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati, od 2. do 21. dana standardnog 21-dnevnog ciklusa liječenja docetakselom.

Nintedanib Accordpharma se ne smije uzeti na dan primjene kemoterapije docetakselom (= 1. dan).

Ako se propusti doza nintedaniba, primjenu treba nastaviti u sljedeće predviđeno vrijeme, u preporučenoj dozi. Individualne dnevne doze nintedaniba ne smiju se povećati iznad preporučene doze kako bi se nadoknadile propuštene doze. Preporučena maksimalna dnevna doza od 400 mg ne smije se prekoračiti.

Bolesnici mogu nastaviti liječenje nintedanibom nakon prekida terapije docetakselom sve dok je vidljiva klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Za doziranje, način primjene i prilagodbu doze docetaksela, molimo pogledati odgovarajuće informacije o lijeku za docetaksel.

Prilagodba doze

Kao početnu mjeru za zbrinjavanje nuspojava (vidjeti Tablice 1 i 2) liječenje nintedanibom treba privremeno prekinuti sve dok se specifična nuspojava ne smanji do razine koja dozvoljava nastavak terapije (do stupnja 1 ili početne vrijednosti).

Liječenje nintedanibom može se nastaviti u smanjenoj dozi. Prilagodbe doze u koracima od 100 mg dnevno (tj. smanjenje od 50 mg po dozi), koje se temelje na individualnoj sigurnosti i podnošljivosti, preporučuju se kao što je opisano u Tablici 1 i Tablici 2.

U slučaju daljnje prisutnosti nuspojave(a), tj. ako bolesnik ne podnosi 100 mg dvaput dnevno, liječenje lijekom Nintedanib Accordpharma mora se trajno prekinuti. U slučaju specifičnog porasta vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT) na $> 3 \times$ gornje granice normale (GGN) u kombinaciji s porastom ukupnog bilirubina na $\geq 2 \times$ GGN i alkalne fosfataze (AP) $< 2 \times$ GGN (vidjeti Tablicu 2), liječenje lijekom Nintedanib Accordpharma mora se prekinuti. Ukoliko nije utvrđen drugi uzrok, liječenje lijekom Nintedanib Accordpharma mora se trajno prekinuti (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 1: Preporučena prilagodba doze lijeka Nintedanib Accordpharma (nintedaniba) u slučaju proljeva, povraćanja i drugih nehematoloških ili hematoloških nuspojava

CTCAE* nuspojave	Prilagodba doze
Proljev ≥ 2 . stupnja u trajanju duljem od 7 uzastopnih dana unatoč liječenju proljeva III	Nakon prekida liječenja i oporavka do 1. stupnja ili početne vrijednosti, smanjenje doze s 200 mg dvaput dnevno na 150 mg dvaput dnevno i, ako se 2. smanjenje doze smatra potrebnim, sa 150 mg dvaput dnevno na 100 mg dvaput dnevno.
Povraćanje ≥ 2 . stupnja I/II	
Mučnina ≥ 3 . stupnja unatoč antiemetičkom liječenju	
Druge nehematološke ili hematološke nuspojave ≥ 3 . stupnja	

* CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tablica 2: Preporučena prilagodba doze lijeka Nintedanib Accordpharma (nintedaniba) u slučaju povišenja AST-a i/ili ALT-a i bilirubina

Povišenje vrijednosti AST-a/ALT-a i bilirubina	Prilagodba doze
Povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a $> 2,5 \times$ GGN zajedno s povišenjem ukupnog bilirubina $\geq 1,5 \times$ GGN III	Nakon prekida liječenja i povrata vrijednosti transaminaza na $\leq 2,5 \times$ GGN zajedno s normalizacijom vrijednosti bilirubina, smanjenje doze s 200 mg dvaput dnevno na 150 mg dvaput dnevno i, ako se 2. smanjenje doze smatra neophodnim, sa 150 mg dvaput dnevno na 100 mg dvaput dnevno.
Povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a $> 5 \times$ GGN	

Povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a > 3 × GGN zajedno s povećanjem vrijednosti ukupnog bilirubina ≥ 2 × GGN i AP < 2 × GGN	Ako nije utvrđen drugi uzrok, primjena Nintedanib Accordpharmaa mora se trajno prekinuti.
--	---

AST: aspartat aminotransferaza; ALT: alanin aminotransferaza

AP: alkalna fosfataza; GGN: gornja granica normale

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nintedaniba u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu primijećene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti u starijih bolesnika.

U pivotalnom ispitivanju 1199.13, 85 bolesnika (12,9% bolesnika s histološkim nalazom adenokarcinoma) bilo je u dobi ≥ 70 godina (medijan dobi: 72 godine, raspon: od 70 do 80 godina) (vidjeti dio 5.1).

Nije potrebno prilagoditi početnu dozu na osnovu bolesnikove dobi (vidjeti dio 5.2).

Rasa i tjelesna težina

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza, *a priori* nisu potrebne prilagodbe doze nintedaniba (vidjeti dio 5.2). Podaci o sigurnosti primjene u bolesnika crne rase i afroameričkih bolesnika su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Manje od 1% jednokratne doze nintedaniba se izlučuje putem bubrega (vidjeti dio 5.2). Prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna.

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Nintedanib se pretežno izlučuje putem žuči/stolice (> 90%). Izloženost je povećana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A, Child Pugh B; vidjeti dio 5.2). Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) na temelju kliničkih podataka. Ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni u 9 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B) nisu dovoljni za karakterizaciju ove populacije. Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitane u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C). Liječenje nintedanibom ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) i teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Nintedanib Accordpharma kapsule se moraju uzeti peroralno, najbolje s hranom, progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati. Kapsule se ne smiju otvarati ili drobiti (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na nintedanib, na kikiriki ili soju, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji probavnog sustava

Proljev je bio najčešće prijavljena gastrointestinalna nuspojava i pojavio se u uskoj vremenskoj povezanosti s primjenom docetaksela (vidjeti dio 4.8). U kliničkom ispitivanju LUME-Lung 1 (vidjeti dio 5.1), većina bolesnika je imala blagi do umjereni proljev.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, uz nintedanib prijavljeni su ozbiljni slučajevi proljeva koji je doveo do dehidracije i poremećaja elektrolita. Proljev se mora liječiti pri pojavi prvih znakova odgovarajućom nadoknadom tekućine i lijekovima protiv proljeva, na primjer loperamidom, a može

biti potrebno i privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti terapiju nintedanibom (vidjeti dio 4.2).

Mučnina i povraćanje, najčešće blage do umjerene težine, bile su često prijavljene gastrointestinalne nuspojave (vidjeti dio 4.8). Unatoč odgovarajućem potpornom liječenju može biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti terapiju nintedanibom (vidjeti dio 4.2). Potporno liječenje mučnine i povraćanja može uključivati lijekove s antiemetičkim djelovanjem, npr. glukokortikoidne, antihistaminike ili antagoniste 5-HT₃ receptora te odgovarajuću nadoknadu tekućine. U slučaju dehidracije potrebna je primjena tekućine i elektrolita. Pri pojavi svakog značajnog gastrointestinalnog poremećaja, potrebno je nadzirati razine elektrolita u plazmi. Može biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti terapiju nintedanibom (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija i sepsa

Zamijećena je veća učestalost neutropenije ≥ 3 . stupnja prema CTCAE-u u bolesnika liječenih kombinacijom nintedaniba i docetaksela u usporedbi s liječenjem docetakselom u monoterapiji. Opažene su naknadne komplikacije poput sepse ili febrilne neutropenije (uključujući smrtnu slučajevu).

Tijekom liječenja potrebno je nadzirati krvnu sliku, osobito tijekom kombiniranog liječenja s docetakselom. Učestalo praćenje kompletne krvne slike treba provoditi na početku svakog ciklusa liječenja i u vrijeme najnižih vrijednosti krvne slike bolesnika koji primaju kombiniranu terapiju nintedanibom i docetakselom te prema kliničkoj indikaciji nakon primjene zadnjeg ciklusa kombiniranog liječenja.

Jetrena funkcija

U slučaju povećane izloženosti može postojati povećan rizik od štetnih događaja u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A; vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Ograničeni podaci o sigurnosti primjene dostupni su za 9 bolesnika s hepatocelularnim karcinomom i umjerenim oštećenjem funkcije jetre klasificiranim kao Child Pugh B. Iako u ovih bolesnika nisu bili prijavljeni nikakvi neočekivani nalazi o sigurnosti primjene lijeka, nema dovoljno podataka na temelju kojih bi se mogla dati preporuka za liječenje bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Djelotvornost nintedaniba nije ispitana u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B). Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitane u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C). Liječenje nintedanibom nije preporučeno u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Tijekom liječenja nintedanibom opaženi su slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima, uključujući teško oštećenje jetre sa smrtnim ishodom. Povišenja vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST, AP, gama-glutamilttransferaze (GGT)) i bilirubina u većini su slučajeva bila reverzibilna nakon sniženja doze ili prekida primjene.

Vrijednosti transaminaza, AP-a i bilirubina treba ispitati prije početka kombiniranog liječenja nintedanibom i docetakselom. Vrijednosti treba nadzirati prema kliničkoj indikaciji ili povremeno tijekom liječenja, tj. u fazi kombinacije s docetakselom na početku svakog ciklusa liječenja i jednom mjesečno u slučaju kada se nintedanib primjenjuje kao monoterapija nakon prekida liječenja docetakselom.

Ako se izmjeri značajno povišenje vrijednosti jetrenih enzima, može biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti terapiju nintedanibom (vidjeti dio 4.2). Potrebno je ispitati postojanje drugih uzroka povišenja jetrenih enzima i prema potrebi poduzeti odgovarajuće mjere. U slučaju specifičnih promjena jetrenih vrijednosti ($AST/ALT > 3 \times GGN$; ukupni bilirubin $\geq 2 \times GGN$ i $AP < 2 \times GGN$), liječenje nintedanibom mora se prekinuti. Ukoliko nije utvrđen drugi uzrok, primjena nintedaniba mora se trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici niske tjelesne težine (< 65 kg), bolesnici azijskog porijekla i žene imaju viši rizik od povišenja vrijednosti jetrenih enzima. Izloženost nintedanibu linearno se povećava s dobi bolesnika, što bi također moglo povećati rizik od razvoja povišenih vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 5.2).

Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike s ovim čimbenicima rizika.

Bubrežna funkcija

Uz primjenu nintedaniba zabilježeni su slučajevi oštećenja/zatajenja bubrega, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom terapije nintedanibom, s time da osobitu pozornost treba posvetiti bolesnicima koji imaju čimbenike rizika za oštećenje/zatajenje bubrega. U slučaju oštećenja/zatajenja bubrega, potrebno je razmotriti prilagodbu terapije (vidjeti dio 4.2 Prilagodba doze).

Krvarenje

Inhibicija receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja. U kliničkom ispitivanju nintedaniba (LUME-Lung 1; vidjeti dio 5.1), učestalost krvarenja u obje liječene skupine bila je usporediva (vidjeti dio 4.8). Blaga do umjerena epistaksa je predstavljala najčešći oblik krvarenja. Većina smrtonosnih događaja krvarenja bila je povezana s tumorom. Nije bilo razlike između skupina u učestalosti respiratornih ili smrtonosnih krvarenja, i nije prijavljeno intracerebralno krvarenje.

Bolesnici s nedavnim plućnim krvarenjem (> 2,5 ml crvene krvi) kao i bolesnici sa središnje smještenim tumorima s radiografskim dokazom lokalne invazije u velike krvne žile ili radiografskim dokazom kavitarnih ili nekrotičnih tumora bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se ne preporučuje liječiti ove skupine bolesnika nintedanibom.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih slučajeva krvarenja koje nije bilo ozbiljno i slučajeva ozbiljnog krvarenja od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom i u bolesnika koji su primali i onih koji nisu primali terapiju antikoagulansima ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati krvarenje (za podatke iz kliničkih ispitivanja, vidjeti također „Terapija antikoagulansima“ u nastavku). U slučaju krvarenja, potrebno je razmotriti prilagodbu doze ili privremeni ili trajni prekid primjene na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2). Slučajevi krvarenja nakon stavljanja lijeka u promet uključuju, ali nisu ograničeni na organe probavnog, dišnog i središnjeg živčanog sustava, s time da su najučestaliji bili slučajevi krvarenja u dišnom sustavu.

Terapija antikoagulansima

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja za bolesnike s naslijeđenom predispozicijom za krvarenje ili bolesnike koji su primali punu dozu antikoagulacijske terapije prije počinjanja liječenja nintedanibom (za iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet, vidjeti „Krvarenje“ gore). U bolesnika na kroničnoj niskodoznoj terapiji heparinima male molekulske mase ili acetilsalicilatnom kiselinom, nije opažena povećana učestalost krvarenja. Bolesnicima koji su razvili tromboembolijske događaje tijekom liječenja i koji su trebali antikoagulacijsku terapiju, bilo je dozvoljeno nastaviti primjenu nintedaniba, i oni nisu pokazali veću učestalost događaja krvarenja. Bolesnike, koji su istodobno na antikoagulacijskoj terapiji poput varfarina ili fenpropumona, mora se redovito nadzirati u smislu promjene protrombinskog vremena, internacionalnog normaliziranog omjera (INR) i kliničkih epizoda krvarenja.

Metastaze u mozgu

Stabilne metastaze u mozgu

Nije opažena povećana učestalost cerebralnog krvarenja u bolesnika s prethodno odgovarajuće liječenim metastazama u mozgu koje su bile stabilne ≥ 4 tjedana prije početka liječenja nintedanibom. Ipak, takve se bolesnike mora pažljivo nadzirati radi znakova i simptoma cerebralnog krvarenja.

Aktivne metastaze u mozgu

Bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja te se njima ne preporučuje liječenje nintedanibom.

Venska tromboembolija

Bolesnici liječeni nintedanibom imaju povećani rizik od venske tromboembolije uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu. Bolesnike se mora pažljivo nadzirati radi tromboembolijskih događaja. S oprezom treba pristupati osobito bolesnicima s dodatnim čimbenicima rizika za razvoj

tromboembolijskih događaja. Primjenu nintedaniba se mora trajno prekinuti u bolesnika sa životno ugrožavajućim rizikom od venske tromboembolije.

Arterijski tromboembolijski događaji

Učestalost arterijskih tromboembolijskih događaja bila je usporediva između dvije liječene skupine u fazi 3 ispitivanja 1199.13 (LUME-Lung 1). Bolesnici s anamnezom nedavnog infarkta miokarda ili moždanog udara bili su isključeni iz ovog ispitivanja. Međutim, opažena je povećana učestalost arterijskih tromboembolijskih događaja u bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF) liječenih nintedanibom u monoterapiji. Potreban je oprez u liječenju bolesnika s višim kardiovaskularnim rizikom uključujući koronarnu arterijsku bolest. Privremeni prekid liječenja mora se razmotriti u bolesnika koji razviju znakove ili simptome akutne ishemije miokarda.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene nintedaniba potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Gastrointestinalne perforacije i ishemijski kolitis

Učestalost gastrointestinalne perforacije bila je usporediva između liječenih skupina u kliničkom ispitivanju. Međutim, na temelju mehanizma djelovanja, bolesnici liječeni nintedanibom mogu imati povećani rizik od gastrointestinalne perforacije. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, tijekom liječenja nintedanibom prijavljeni su slučajevi gastrointestinalnih perforacija i ishemijskog kolitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod. Osobiti oprez mora se primijeniti pri liječenju bolesnika s prethodnim abdominalnim kirurškim zahvatom ili anamnezom nedavne perforacije šupljeg organa. Stoga, liječenje nintedanibom smije započeti najmanje 4 tjedna nakon velike operacije. Liječenje nintedanibom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju gastrointestinalnu perforaciju. U bolesnika u kojih se razvije ishemijski kolitis mora se prekinuti liječenje nintedanibom, a iznimno se nakon potpunog povlačenja ishemijskog kolitisa i pažljive procjene bolesnikovog stanja te drugih čimbenika rizika može ponovno uvesti liječenje nintedanibom.

Proteinurija nefrotskog raspona

Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je vrlo malo slučajeva proteinurije nefrotskog raspona. Histološki nalazi u pojedinačnim slučajevima odgovarali su glomerularnoj mikroangiopatiji s bubrežnim trombima ili bez njih. Nakon prekida primjene nintedaniba uočeno je povlačenje simptoma. Privremeni prekid liječenja mora se razmotriti u bolesnika koji razviju znakove ili simptome nefrotskog sindroma.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko slučajeva sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES).

PRES je neurološki poremećaj (potvrđuje se snimanjem magnetskom rezonancijom) koji se može manifestirati glavoboljom, hipertenzijom, smetnjama vida, napadajima, letargijom, konfuzijom i drugim smetnjama vida i neurološkim smetnjama te može biti smrtonosan. PRES je zabilježen uz druge inhibitore VEGF-a. Ako se sumnja na PRES, liječenje nintedanibom mora se prekinuti.

Ponovno započinjanje terapije nintedanibom u bolesnika u kojih je prethodno došlo do pojave PRES-a nije istraženo i ovisi o preporuci liječnika.

Komplikacije pri cijeljenju rana

Na temelju mehanizma djelovanja, nintedanib može usporiti cijeljenje rana. Nije opažena povećana učestalost usporenog cijeljenja rana u ispitivanju LUME-Lung 1. Nisu provedena ciljana ispitivanja za istraživanje učinka nintedaniba na cijeljenje rana. Liječenje nintedanibom stoga se smije započeti ili, u slučaju perioperativnog prekida, nastaviti na temelju kliničke procjene odgovarajućeg cijeljenja rane.

Učinak na QT interval

Nije opaženo produljenje QT intervala za nintedanib u programu kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Budući da je za nekoliko drugih inhibitora tirozin kinaza poznato da utječu na QT interval, nintedanib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji mogu razviti produljenje QTc intervala.

Alergijska reakcija

Poznato je da prehrambeni proizvodi soje uzrokuju alergijske reakcije uključujući tešku anafilaksiju u osoba preosjetljivih na soju. Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na protein kikirikija imaju povećani rizik od teških reakcija na sojine preparate.

Posebne populacije

U ispitivanju 1199.13 (LUME-Lung 1) učestalost ozbiljnih štetnih događaja bila je veća u bolesnika liječenih nintedanibom uz docetaksel koji su imali tjelesnu težinu manju od 50 kg u usporedbi s bolesnicima s težinom ≥ 50 kg; međutim broj bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg bio je mali. Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike koji teže manje od 50 kg.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib je supstrat P-gp-a (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena s potentnim inhibitorom P-gp-a ketokonazolom povećala je izloženost nintedanibu 1,61 puta na temelju AUC-a i 1,83 puta na temelju C_{max} u ciljanom ispitivanju interakcija s drugim lijekovima. U ispitivanju interakcija s potentnim induktorom P-gp-a rifampicinom, izloženost nintedanibu smanjila se na 50,3% na temelju AUC-a i na 60,3% na temelju C_{max} nakon istodobne primjene s rifampicinom u usporedbi s primjenom nintedaniba kao monoterapije. Ako su istodobno primijenjeni s nintedanibom, potentni inhibitori P-gp-a (npr. ketokonazol ili eritromicin) mogu povećati izloženost nintedanibu. U takvim slučajevima, bolesnike se mora pažljivo nadzirati u smislu podnošljivosti nintedaniba. Zbrinjavanje nuspojava može zahtijevati privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid terapije nintedanibom (vidjeti dio 4.2).

Potentni induktori P-gp-a (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, i gospina trava) mogu smanjiti izloženost nintedanibu. Istodobna primjena s nintedanibom mora se pažljivo razmotriti.

Enzimi citokroma (CYP)

Samo se mali dio biotransformacije nintedaniba odvija putem CYP enzima. Nintedanib i njegovi metaboliti, BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom i njegov glukuronid, BIBF 1202 glukuronid, nisu inhibirali ni inducirali CYP enzime u nekliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.2). Stoga se vjerojatnost interakcija lijekova s nintedanibom na temelju CYP metabolizma smatra malom.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Istodobna primjena nintedaniba s docetakselom (75 mg/m²) nije značajno promijenila farmakokinetiku niti jednog od lijekova.

Istodobna primjena nintedaniba s oralnim hormonskim kontraceptivima nije u značajnoj mjeri promijenila farmakokinetiku oralnih hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Nintedanib može prouzročiti fetalno oštećenje u ljudi (vidjeti dio 5.3). Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja nintedanibom i da koriste visokoučinkovite metode kontracepcije na početku, tijekom i najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze nintedaniba. Nintedanib ne utječe značajno na izloženost etinilestradiolu i levonogestrelu u plazmi (vidjeti dio 5.2). Djelotvornost oralnih hormonskih kontraceptiva može se smanjiti povraćanjem i/ili proljevom ili drugim stanjima u kojima je možda smanjena apsorpcija. Ženama koje uzimaju oralne hormonske kontraceptive i u kojih se pojave ova stanja, potrebno je savjetovati primjenu druge visokoučinkovite kontracepcijske mjere.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni nintedaniba u trudnica, ali neklinička ispitivanja na životinjama pokazala

su reproduktivnu toksičnost ove djelatne tvari (vidjeti dio 5.3). Budući da nintedanib može prouzročiti fetalno oštećenje i u ljudi, ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje. Mora se provesti testiranje na trudnoću prije liječenja nintedanibom. Bolesnicama treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudne tijekom terapije nintedanibom.

Ako bolesnica zatrudni tijekom primanja nintedaniba, mora je se obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus. Potrebno je razmotriti prestanak liječenja nintedanibom.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju nintedaniba i njegovih metabolita u majčino mlijeko.

Neklinička ispitivanja pokazala su da su se male količine nintedaniba i njegovih metabolita ($\leq 0,5\%$ primijenjene doze) izlučile u mlijeko štakora u laktaciji. Ne može se isključiti rizik za dojenju djecu. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja nintedanibom.

Plodnost

Na temelju nekliničkih istraživanja, ne postoje dokazi o smanjenju muške plodnosti (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o potencijalnim učincima nintedaniba na žensku plodnost u ljudi ili životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nintedanib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicama treba savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima tijekom liječenja nintedanibom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Podaci o sigurnosti primjene, navedeni u nastavku, temelje se na globalnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, pivotalnom ispitivanju faze 3, 1199.13 (LUME-Lung 1), u kojem se uspoređivalo liječenje kombinacijom nintedaniba i docetaksela naspram kombinacije placebo i docetaksel u bolesnika s lokalno uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim NSCLC-om nakon kemoterapije kao prve linije liječenja, i na podacima opaženim tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće prijavljene nuspojave na lijek, specifične za nintedanib, bile su proljev, povećane vrijednosti jetrenih enzima (ALT i AST) i povraćanje. Tablica 3 daje sažetak nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava. Za zbrinjavanje odabranih nuspojava vidjeti dio 4.4. U nastavku su opisane informacije o odabranim nuspojavama opaženim u ispitivanju LUME-Lung 1.

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 sažima učestalost nuspojava lijeka, koje su bile prijavljene u pivotalnom ispitivanju LUME-Lung 1 u bolesnika s NSCLC-om s histološkim nalazom adenokarcinoma ($n = 320$) ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Upotrijebljeni su sljedeći izrazi za svrstavanje nuspojava na lijek prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), ili vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 3: Sažeti prikaz nuspojava na lijek po kategoriji učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 < 1/100)	Nepoznato
Infekcije i infestacije		febrilna neutropenija, abscesi, sepsa		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (uključuje febrilnu neutropeniju)	trombocitopenija		
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit, poremećaj ravnoteže elektrolita	dehidracija, snižena tjelesna težina		
Poremećaji živčanog sustava	periferna neuropatija	glavobolja ¹⁾		sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčani poremećaji			infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4)	
Krvožilni poremećaji	krvarenje ¹⁾ (vidjeti dio 4.4)	venska tromboembolija ³⁾ , hipertenzija		aneurizme i disekcije arterija
Poremećaji probavnog sustava	proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu		perforacija ¹⁾ pankreatitis ²⁾	kolitis
Poremećaji jetre i žuči	porast alanin aminotransferaze (ALT), porast aspartat aminotransferaze (AST), porast alkalne fosfataze (AP) u krvi	hiperbilirubinemija, porast gama-glutamilttransferaze (GGT)	oštećenje jetre uzrokovano lijekovima	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	mukozitis (uključujući stomatitis), osip, alopecija ¹⁾	pruritus		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija ¹⁾	zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)	

¹⁾ U kliničkim ispitivanjima, učestalost nije bila povećana u bolesnika liječenih kombinacijom nintedaniba i docetaksela u usporedbi s liječenjem kombinacijom placebo i docetaksel.

²⁾ Slučajevi pankreatitisa zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali nintedanib za liječenje IPF-a i NSCLC-a. Većina ovih slučajeva bila je prijavljena u bolesnika s indikacijom IPF-a.

³⁾ Zabilježeni su slučajevi plućne embolije.

Opis odabranih nuspojava

Proljev

Proljev se pojavio u 43,4% (≥ 3 . stupnja: 6,3%) bolesnika s adenokarcinomom u skupini liječenoj nintedanibom. Glavnina nuspojava pojavila se u uskoj vremenskoj povezanosti s primjenom docetaksela. Većina se bolesnika oporavila od proljeva nakon privremenog prekida liječenja nintedanibom, antidijaroične terapije i smanjenja doze nintedaniba.

Za preporučene mjere i prilagodbu doze u slučaju proljeva vidjeti dio 4.4 odnosno 4.2.

Porast vrijednosti jetrenih enzima i hiperbilirubinemija

Nuspojave vezane uz jetru pojavile su se u 42,8% bolesnika liječenih nintedanibom. Približno jedna trećina tih bolesnika imala je nuspojave vezane uz jetru težine ≥ 3 . stupnja. U bolesnika s povećanim vrijednostima jetrenih enzima prikladna mjera bila je upotreba utvrđene sheme postupnog smanjenja doze, a trajni prekid liječenja bio je neophodan samo u 2,2% bolesnika. U većine bolesnika porast vrijednosti jetrenih enzima bio je reverzibilan.

Za informacije o posebnim skupinama, preporučenim mjerama i prilagodbama doziranja u slučaju porasta vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina vidjeti dio 4.4 odnosno 4.2.

Neutropenija, febrilna neutropenija i sepsa

Sepsa i febrilna neutropenija prijavljene su kao naknadne komplikacije neutropenije. Učestalost sepse (1,3%) i febrilne neutropenije (7,5%) bila je povećana uz liječenje nintedanibom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Važno je kontrolirati krvnu sliku bolesnika tijekom terapije, a naročito tijekom kombiniranog liječenja s docetakselom (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih slučajeva krvarenja koje nije bilo ozbiljno i slučajeva ozbiljnog krvarenja od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom i u bolesnika koji su primali i onih koji nisu primali terapiju antikoagulantima ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati krvarenje. Slučajevi krvarenja nakon stavljanja lijeka u promet uključuju, ali nisu ograničeni na organe probavnog, dišnog i središnjeg živčanog sustava, s time da su najučestaliji bili slučajevi krvarenja u dišnom sustavu (vidjeti također dio 4.4).

Perforacija

U bolesnika liječenih nintedanibom može nastati gastrointestinalna perforacija kao što je očekivano uslijed mehanizma djelovanja. Međutim, učestalost bolesnika s gastrointestinalnom perforacijom bila je niska.

Periferna neuropatija

Poznato je da se periferna neuropatija javlja i pri liječenju docetakselom. Periferna neuropatija bila je prijavljena u 16,5% bolesnika u skupini koja je primala placebo i u 19,1% bolesnika u skupini liječenoj nintedanibom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog antidota ili liječenja za predoziranje nintedanibom. Najveća jednokratna doza nintedaniba primijenjena u ispitivanjima faze I bila je 450 mg jedanput dnevno. Pored toga, kod 2 bolesnika došlo je do predoziranja od maksimalno 600 mg dvaput dnevno u trajanju do osam dana. Uočeni štetni događaji odgovarali su poznatom profilu sigurnosti nintedaniba, tj. povećanim vrijednostima jetrenih enzima i gastrointestinalnim simptomima. Oba bolesnika oporavila su se od tih

nuspojava. U slučaju predoziranja, liječenje se mora privremeno prekinuti i prema potrebi, započeti opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EX09.

Mehanizam djelovanja

Nintedanib je trostruki inhibitor angiokinaza koji blokira aktivnost kinaze receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptors*; VEGFR 1-3), receptora trombocitnog faktora rasta (engl. *platelet-derived growth factor receptors*; PDGFR α i β) i receptora fibroblastnog faktora rasta (engl. *fibroblast growth factor receptors*; FGFR 1-3). Nintedanib se kompetitivno veže na vezno mjesto za adenozin-trifosfat (ATP) ovih receptora i blokira unutarstanični prijenos signala koji je ključan za proliferaciju i preživljenje kako endotelnih tako i perivaskularnih stanica (pericita i vaskularnih glatkomišićnih stanica). Nadalje, inhibirane su Fms-slična protein-tirozin-kinaza (Flt)-3, limfocit-specifična protein-tirozin-kinaza (Lck) i proto-onkogen protein-tirozin-kinaza Src (Src).

Farmakodinamički učinci

Tumorska angiogeneza esencijalno je obilježje koje doprinosi tumorskom rastu, progresiji i nastanku metastaza, te je prvenstveno pokrenuta oslobađanjem proangiogenih faktora koje luče tumorske stanice (tj. VEGF i bFGF) kako bi se privukle endotelne i perivaskularne stanice domaćina u svrhu olakšanja opskrbe kisikom i hranjivim tvarima kroz krvožilni sustav domaćina. U nekliničkim modelima bolesti nintedanib, kao jedina tvar, učinkovito ometa stvaranje i održavanje tumorskog krvožilnog sustava što rezultira inhibicijom tumorskog rasta i tumorskom stazom. Posebice je obrada tumorskih ksenografta nintedanibom dovela do brzog smanjenja gustoće tumorske mikrovaskulature, pokrivenosti žila pericitima i perfuzije tumora.

Dinamička mjerenja kontrastom pojačanom magnetskom rezonancijom (DCE-MR) pokazala su antiangiogeni učinak nintedaniba u ljudi. Taj učinak nije bio jasno ovisan o dozi, ali većina odgovora opažena je pri dozama ≥ 200 mg. Logističkom regresijom utvrđena je statistički značajna povezanost antiangiogenog učinka s izloženošću nintedanibu. Učinci su bili vidljivi na DCE-MR snimkama 24-48 h nakon prvog unosa lijeka i bili su očuvani ili čak pojačani nakon kontinuiranog liječenja tijekom nekoliko tjedana. Nije otkrivena povezanost između odgovora vidljivog na DCE-MR snimkama i klinički značajnog smanjenja veličine ciljane lezije koje je uslijedilo, ali odgovor vidljiv na DCE-MR snimkama bio je povezan sa stabilizacijom bolesti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u pivotalnom ispitivanju faze 3 LUME-Lung 1

Djelotvornost i sigurnost nintedaniba bila je istražena u 1314 odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim NSCLC-om nakon primjene kemoterapije kao prve linije liječenja. Lokalni recidiv definiran je kao ponovno lokalno pojavljivanje tumora bez metastaza pri ulasku u ispitivanje. Ispitivanje je uključilo 658 bolesnika (50,1%) s adenokarcinomom, 555 bolesnika (42,2%) s karcinomom skvamoznih stanica i 101 bolesnika (7,7%) s tumorom drugog histološkog nalaza.

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) kako bi primali nintedanib 200 mg peroralno dvaput dnevno u kombinaciji s 75 mg/m² intravenskog docetaksela svakih 21 dan (n = 655) ili placebo peroralno dvaput dnevno u kombinaciji s 75 mg/m² docetaksela svakih 21 dan (n = 659). Randomizacija je bila stratificirana na temelju funkcionalnog statusa prema Istočnoj kooperativnoj skupini za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) (0 naspram 1), prethodnog liječenja bevacizumabom (da naspram ne), metastaza u mozgu (da naspram ne) i histološkog nalaza tumora (skvamozni tumor naspram neskvamoznog tumora).

Karakteristike bolesnika bile su uravnoteženo raspodijeljene između liječenih skupina unutar cjelokupne populacije i unutar podskupina prema histološkim nalazima. U ukupnoj populaciji 72,7% bolesnika bilo je muškog spola. Većina bolesnika bili su neazijati (81,6%), medijan dobi iznosio je 60,0 godina, početni ECOG funkcionalni status bio je 0 (28,6%) ili 1 (71,3%); jedan bolesnik imao je početni ECOG funkcionalni status 2. Pri ulasku u ispitivanje, 5,8% bolesnika imalo je stabilne metastaze u mozgu, a 3,8% ih je prethodno bilo liječeno bevacizumabom. Stadij bolesti bio je određen u vrijeme dijagnoze pomoću *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC)/*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) izdanja 6 ili izdanja 7. U ukupnoj populaciji 16,0% bolesnika imalo je stadij bolesti < IIIB/IV, 22,4% imalo je stadij bolesti IIIB, a 61,6% imalo je stadij bolesti IV. U ispitivanje je ušlo 9,2% bolesnika s lokalnim recidivom bolesti u stadiju kakav je bio procijenjen na početku. U bolesnika s tumorom adenokarcinomske histologije, 15,8% imalo je stadij bolesti < IIIB/IV, 15,2% imalo je stadij bolesti IIIB i 69,0% imalo je stadij bolesti IV. U ispitivanje je ušlo 5,8% bolesnika s adenokarcinomom s lokalnim recidivom bolesti u stadiju kakav je bio procijenjen na početku.

Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*; PFS) prema procjeni neovisnog povjerenstva za procjenu (engl. *independent review committee*; IRC) na temelju skupine planirane za liječenje (ITT; engl. *intent-to-treat*) i histološkog ispitivanja. Ukupno preživljenje (engl. *overall survival*; OS) bila je ključna sekundarna mjera ishoda. Drugi ishodi djelotvornosti uključivali su objektivni odgovor, kontrolu bolesti, promjenu u veličini tumora i kvalitetu života vezanu uz zdravlje.

Dodatak nintedaniba docetakselu uzrokovao je statistički značajno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 21% u ukupnoj populaciji (omjer hazarda (HR) 0,79; 95% interval pouzdanosti (CI): 0,68 - 0,92; $p = 0,0019$) kako je utvrdilo nezavisno povjerenstvo za procjenu. Ovaj je rezultat potvrđen u analizi praćenja PFS-a (HR 0,85%, 95% CI: 0,75 - 0,96; $p = 0,0070$), koja je uključivala sve događaje prikupljene u vrijeme konačne analize OS-a. Analiza ukupnog preživljenja u ukupnoj populaciji nije dosegla statistički značaj (HR 0,94; 95% CI: 0,83 - 1,05).

Potrebno je napomenuti da su prethodno planirane analize prema histološkim nalazima pokazale značajnu razliku u OS-u između liječenih skupina samo u populaciji s adenokarcinomom (Tablica 4).

Kao što je prikazano u Tablici 4, dodatak nintedaniba docetakselu doveo je do statistički značajnog smanjenja rizika od progresije ili smrti za 23% za populaciju s adenokarcinomom (HR 0,77; 95% CI: 0,62 - 0,96). U skladu s tim opažanjima, povezane mjere ishoda u ispitivanju poput kontrole bolesti i promjene u veličini tumora pokazale su značajna poboljšanja.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje LUME-Lung 1 za bolesnike s histološkim nalazom adenokarcinoma

	Nintedanib + Docetaksel	Placebo + Docetaksel
Preživljenje bez progresije (PFS)* – primarna analiza		
Bolesnici, n	277	285
Broj smrti ili progresija, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Medijan PFS [mjeseci]	4,0	2,8
HR (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratificirani log-rang test: p-vrijednost**	0,0193	
Preživljenje bez progresije (PFS)*** – analiza praćenja		
Bolesnici, n	322	336
Broj smrti ili progresija, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Medijan PFS [mjeseci]	4,2	2,8
HR (95% CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratificirani log-rang test: p-vrijednost**	0,0485	
Kontrola bolesti [%]	60,2	44,0
Omjer izgleda (95% CI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-vrijednost ⁺	< 0,0001	
Objektivni odgovor [%]	4,7	3,6
Omjer izgleda (95% CI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-vrijednost ⁺	0,4770	
Smanjenje tumora [%] ^o	-7,76	-0,97
p-vrijednost ⁺	0,0002	
Ukupno preživljenje (OS)***		
Bolesnici, n	322	336
Broj smrti, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medijan OS [mjeseci]	12,6	10,3
HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratificirani log-rang test: p-vrijednost**	0,0359	

HR: omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR); CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI)

* Primarna analiza PFS-a provedena je kada je opažen 713. PFS događaj na temelju procjene nezavisnog povjerenstva za procjenu u ukupnoj ITT populaciji (332 događaja u bolesnika s adenokarcinomom).

** Stratificirano prema početnom ECOG funkcionalnom statusu (0 naspram 1), metastazama u mozgu na početku ispitivanja (da naspram ne) i prethodnom liječenju bevacizumabom (da naspram ne).

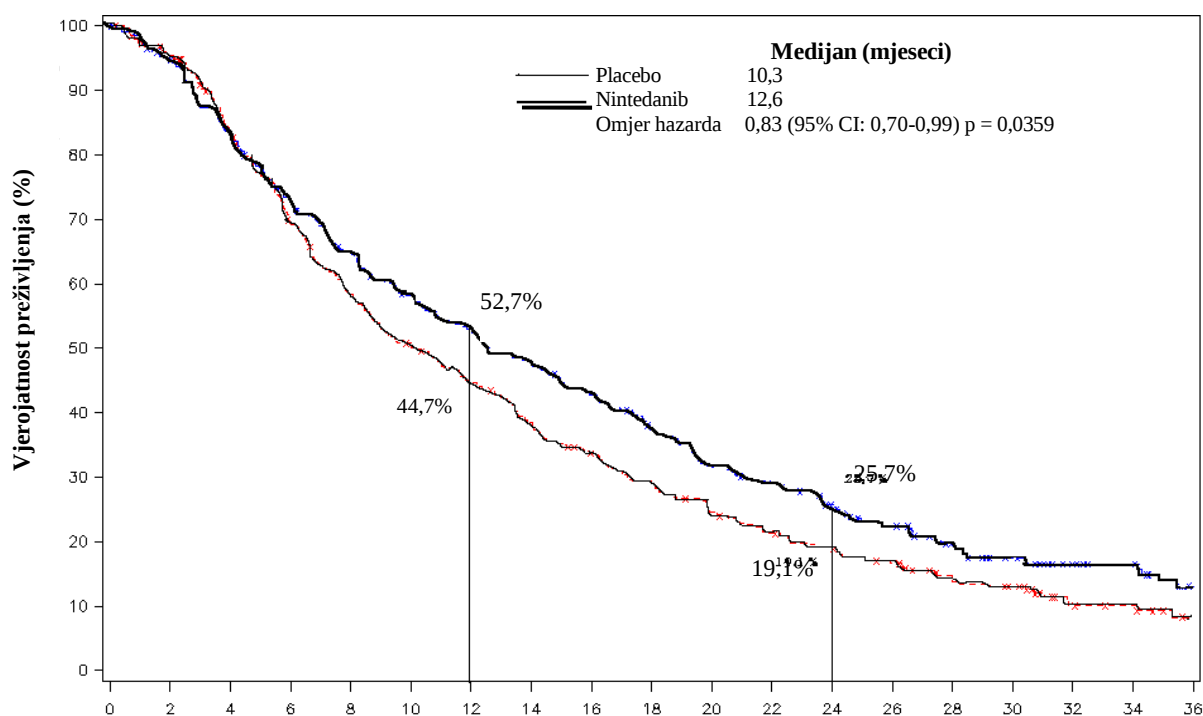
*** Analiza OS-a i analiza praćenja PFS-a provedene su kada je opaženo 1121 smrtnih slučajeva u ukupnoj ITT populaciji (535 događaja u bolesnika s adenokarcinomom)

⁺ Omjer izgleda i p-vrijednosti dobiveni su modelom logističke regresije prilagođenim za početni ECOG funkcionalni status (0 naspram 1).

^o Prilagođena srednja vrijednost najboljih %-tnih promjena od početne vrijednosti i p-vrijednosti generirane iz modela ANOVA prilagođavanjem za početni ECOG funkcionalni status (0 naspram 1), metastaze u mozgu na početku ispitivanja (da naspram ne) i prethodnom liječenju bevacizumabom (da naspram ne).

Dokazano je statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u korist liječenja kombinacijom nintedaniba i docetaksela u bolesnika s adenokarcinomom, obzirom na 17%-tno smanjenje rizika od smrti (HR 0,83, p = 0,0359) i medijan poboljšanja OS-a od 2,3 mjeseci (10,3 naspram 12,6 mjeseci, slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja bolesnika s histološkim nalazom adenokarcinoma po liječenoj skupini u ispitivanju LUME-Lung 1



Broj bolesnika pod rizikom

Vrijeme (mjeseci)

Placebo	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

Prethodno specificirana procjena provedena je u populaciji bolesnika s adenokarcinomom za koje se smatralo da su u ispitivanje ušli s posebno lošom prognozom liječenja, odnosno, bolesnici čija je bolest napredovala tijekom ili neposredno nakon prve linije terapije prije ulaska u ispitivanje. Ova populacija uključivala je bolesnike s adenokarcinomom koji su na početku ispitivanja identificirani kao bolesnici s uznapredovalom bolešću i ušli su u ispitivanje manje od 9 mjeseci od početka prve linije terapije. Liječenje ovih bolesnika nintedanibom u kombinaciji s docetakselom smanjilo je rizik od smrti za 25% u usporedbi s placebom i docetakselom (HR 0,75; 95% CI: 0,60 - 0,92; p = 0,0073). Medijan OS-a poboljšao se za 3 mjeseca (nintedanib: 10,9 mjeseci; placebo: 7,9 mjeseci). U post-hoc analizi bolesnika s adenokarcinomom s uznapredovalom bolešću koji su ušli u ispitivanje nakon 9 ili više mjeseci od početka prve linije terapije razlika nije dosegla statistički značaj (HR za OS: 0,89, 95% CI 0,66-1,19).

Udio bolesnika s adenokarcinomom sa stadijem bolesti < IIIB/IV u vrijeme dijagnoze bio je malen i sličan u obje liječene skupine (placebo: 54 bolesnika (16,1%); nintedanib: 50 bolesnika (15,5%)). Omjer hazarda za ove bolesnike za PFS i OS iznosio je 1,24 (95% CI: 0,68, 2,28) odnosno 1,09 (95% CI: 0,70, 1,70). Međutim, veličina uzorka bila je mala, nije bilo značajne interakcije, a interval pouzdanosti bio je širok i uključivao je omjer hazarda za OS ukupne populacije s adenokarcinomom.

Kvaliteta života

Liječenje nintedanibom nije značajno promijenilo vrijeme do pogoršanja prethodno specificiranih simptoma kašlja, dispneje i boli, ali je rezultiralo značajnim pogoršanjem u skali simptoma proljeva. Unatoč tome, cjelokupna korist liječenja nintedanibom uočena je bez štetnog djelovanja na kvalitetu života prema ocjeni samih bolesnika.

Učinak na QT interval

Mjerenja QT/QTc zabilježena su i analizirana u ispitivanju koje je uspoređivalo nintedanib u

monoterapiji nasuprot sunitinibu u monoterapiji u bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica. U ovom ispitivanju jednokratna peroralna doza od 200 mg nintedaniba kao i višekratne peroralne doze od 200 mg nintedaniba primijenjene dvaput dnevno tijekom 15 dana nisu produljile QTcF interval. Međutim, nije se provelo temeljito ispitivanje učinka nintedaniba primijenjenog u kombinaciji s docetakselom na QT interval.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja nintedaniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s rakom pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nintedanib je dosegao maksimalnu koncentraciju u plazmi približno 2 - 4 sata nakon peroralne primjene u obliku meke želatinske kapsule nakon obroka (raspon 0,5 - 8 sati). Apsolutna bioraspoloživost doze od 100 mg u zdravih dobrovoljaca iznosila je 4,69% (90% CI: 3,615 - 6,078). Apsorpcija i bioraspoloživost smanjuju se zbog učinka transportera i znatnog metabolizma prvog prolaska. Izloženost nintedanibu povećala se proporcionalno dozi u rasponu doze od 50 do 450 mg jedanput dnevno i od 150 do 300 mg dvaput dnevno. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postigla se najkasnije unutar jednog tjedna doziranja.

Nakon unosa hrane izloženost nintedanibu povećala se za približno 20% u usporedbi s primjenom natašte (CI: 95,3 - 152,5%), a apsorpcija je bila odgođena (medijan t_{max} natašte: 2,00 sata; uz hranu: 3,98 sati).

Tijekom *in vitro* ispitivanja, miješanje nintedanib kapsula s malom količinom kašice od jabuke ili čokoladnog pudinga u trajanju do 15 minuta nije utjecalo na njihovu farmaceutsku kvalitetu. Pri dužem izlaganju mekanoj hrani uočeno je bubrenje i deformacija kapsula zbog upijanja vode u želatinsku ovojnicu kapsule. Stoga se ne očekuje da će uzimanje kapsula s mekanom hranom promijeniti klinički učinak ako se uzmu odmah.

Distribucija

Nintedanib slijedi barem dvofaznu kinetiku dispozicije. Nakon intravenske infuzije opažen je veliki volumen distribucije (V_{ss} : 1050 l, 45,0% gCV).

In vitro vezanje nintedaniba za proteine u ljudskoj plazmi bilo je visoko, uz 97,8% vezane frakcije. Serumski albumin smatra se glavnim proteinom vezanja. Nintedanib je distribuiran pretežno u plazmi u omjeru krv/plazma od 0,869.

Biotransformacija

Dominantna metabolička reakcija za nintedanib je hidrolitičko cijepanje esterazama koje rezultira nastankom BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom. BIBF 1202 potom podliježe glukuronidaciji enzimima UGT, i to UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 i UGT 1A10, u BIBF 1202-glukuronid.

Samo je mali dio biotransformacije nintedaniba uključivao CYP puteve s CYP 3A4 kao glavnim uključenim enzimom. Glavni metabolit ovisan o CYP-u nije se mogao detektirati u plazmi u ispitivanju ADME u ljudi. O CYP-u ovisan metabolizam u *in vitro* uvjetima bio je odgovoran za približno 5% cijepanja u usporedbi s 25% cijepanja estera.

U nekliničkim *in vivo* pokusima, BIBF 1202 nije pokazao djelotvornost unatoč svojoj aktivnosti na ciljnim receptorima tvari.

Eliminacija

Ukupni plazmatski klirens nakon intravenske infuzije bio je visok (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV).

Urinarно izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari unutar 48 h iznosilo je približno 0,05% doze (31,5% gCV) nakon peroralne i približno 1,4% doze (24,2% gCV) nakon intravenske primjene; bubrežni klirens iznosio je 20 ml/min (32,6% gCV). Glavni put eliminacije radioaktivnosti vezane uz lijek nakon peroralne primjene [¹⁴C] nintedaniba bio je izlučivanje stolicom / putem žuči (93,4% doze, 2,61% gCV).

Doprinos bubrežnog izlučivanja ukupnom klirensu bio je nizak (0,649% doze, 26,3% gCV). Cjelokupno izlučivanje smatralo se potpunim (iznad 90%) unutar 4 dana nakon doziranja. Terminalni poluvijek nintedaniba bio je između 10 i 15 sati (gCV% približno 50%).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika nintedaniba može se smatrati linearnom u odnosu na vrijeme (tj. podaci o jednokratnoj dozi mogu se ekstrapolirati na podatke o višekratnim dozama). Nakupljanje nakon višekratnih primjena iznosilo je 1,04 puta za C_{max} i 1,38 puta za AUC_τ. Najniže koncentracije nintedaniba ostale su stabilne više od jedne godine.

Ostale informacije o interakcijama s lijekovima

Metabolizam

Ne očekuju se interakcije između nintedaniba i CYP supstrata, CYP inhibitora ili CYP induktora jer nintedanib, BIBF 1202 i BIBF 1202 glukuronid nisu inhibirali niti inducirali CYP enzime u nekliničkim ispitivanjima niti su CYP enzimi metabolizirali nintedanib u značajnoj mjeri.

Transport

Nintedanib je supstrat P-gp-a. Za interakcijski potencijal nintedaniba s tim transporterom vidjeti dio 4.5. *In vitro* je pokazano da nintedanib nije supstrat niti inhibitor proteina OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ili MRP-2. Nintedanib ujedno nije bio supstrat BCRP-a. Opažen je samo slab *in vitro* inhibitorni potencijal na proteine OCT-1, BCRP i P-gp što se smatra od neznatnog kliničkog značaja. Isto se odnosi na nintedanib kao supstrat OCT-1.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U istraživačkim farmakokinetičkim analizama štetnih događaja, veća izloženost nintedanibu bila je povezana s porastom vrijednosti jetrenih enzima, ali nije bila povezana s gastrointestinalnim štetnim događajima.

Analize farmakokinetike-djelotvornosti nisu bile provedene za kliničke mjere ishoda. Logističkom regresijom utvrđena je statistički značajna povezanost između izloženosti nintedanibu i odgovora na DCE-MR-u.

Analiza populacijske farmakokinetike u posebnim skupinama

Farmakokinetička svojstva nintedaniba bila su slična u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s rakom i bolesnika ciljne populacije. Na izloženost nintedanibu nisu utjecali spol (korigiran na tjelesnu težinu), blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega (procijenjeno prema klirensu kreatinina), metastaze u jetri, ECOG funkcionalni status, konzumacija alkohola i genotip P-gp-a.

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su umjerene učinke na izloženost nintedanibu ovisno o dobi, tjelesnoj težini i rasi (vidjeti u nastavku). Na temelju visoke interindividualne varijabilnosti u izloženosti opažene u kliničkom ispitivanju LUME-Lung-1, ovi učinci ne smatraju se klinički značajnima. Međutim, preporučuje se pomno praćenje bolesnika s nekoliko ovih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).

Dob

Izloženost nintedanibu linearno se povećavala s dobi. AUC_{τ,ss} se smanjio za 16% u 45-godišnjeg bolesnika (5. percentila), a povećao za 13% u 76-godišnjeg bolesnika (95. percentila) u odnosu na bolesnika s medijanom dobi od 62 godine. Raspon dobi pokriven ovom analizom iznosio je 29 do

85 godina; približno 5% populacije bilo je starije od 75 godina.

Nisu provedena ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji.

Tjelesna težina

Uočena je obrnuta povezanost između tjelesne težine i izloženosti nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ se povećao za 25% u bolesnika s 50 kg (5. percentil), a smanjio za 19% u bolesnika sa 100 kg (95. percentil) u odnosu na bolesnike s medijanom težine od 71,5 kg.

Rasa

Populacijska srednja vrijednost izloženosti nintedanibu bila je 33 - 50% veća u kineskih, tajvanskih i indijskih bolesnika i 16% viša u japanskih bolesnika, dok je 16 - 22% niža bila u korejskih u usporedbi s bolesnicima bijele rase (korigirano prema tjelesnoj težini). Na temelju visoke interindividualne varijabilnosti u izloženosti, ovi učinci ne smatraju se klinički značajnima. Podaci o bolesnicima crne rase bili su vrlo ograničeni, ali u istom rasponu kao i podaci o bijelcima.

Oštećenje funkcije jetre

U ciljanom ispitivanju faze I jednokratne doze te u usporedbi sa zdravim osobama, izloženost nintedanibu na temelju C_{max} i AUC-a bila je 2,2 puta veća u dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A; 90% CI 1,3 - 3,7 za C_{max} odnosno 1,2 - 3,8 za AUC). U dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B), izloženost je bila 7,6 puta veća na temelju C_{max} (90% CI 4,4 - 13,2) odnosno 8,7 puta veća (90% CI 5,7 - 13,1) na temelju AUC u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Izloženost u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C) nije ispitana.

Istodobno liječenje oralnim hormonskim kontraceptivima

U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju, bolesnice s intersticijskom bolešću pluća u sistemske skleroze primile su jednokratnu dozu kombinacije 30 µg etinilestradiola i 150 µg levonorgestrela prije i poslije primjene 150 mg nintedaniba dvaput dnevno tijekom najmanje 10 dana. Omjeri prilagođenih geometrijskih sredina (90%-tni intervali pouzdanosti (CI)) iznosili su 117% (108% - 127%; C_{max}) odnosno 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) za etinilestradiol i 101% (90% - 113%; C_{max}) odnosno 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) za levonorgestrel ($n = 15$), što je pokazalo da istodobna primjena nintedaniba nema značajan učinak na izloženost etinilestradiolu i levonorgestrelu u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze u štakora i miševa pokazala su da nintedanib ima nizak akutni toksični potencijal. Štetni učinci (npr. zadebljanje epifiznih ploča, lezije sjekutića) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora većinom su bili povezani s mehanizmom djelovanja nintedaniba (tj. inhibicijom VEGFR-2). Ove promjene poznate su kod drugih inhibitora receptora VEGFR-2 i mogu se smatrati učincima skupine lijeka.

Proljev i povraćanje praćeni smanjenim unosom hrane i gubitkom tjelesne težine uočeni su u ispitivanjima toksičnosti u glodavaca.

Nije bilo dokaza o povećanju vrijednosti jetrenih enzima u štakora, pasa i *Cynomolgus* majmuna. Blaga povećanja vrijednosti jetrenih enzima, koja nisu bila povezana s ozbiljnim štetnim učincima poput proljeva, opažena su samo u *Rhesus* majmuna.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanje muške plodnosti i ranog embrionalnog razvoja do implantacije zametka u štakora nije otkrilo učinke na muški reproduktivni sustav i mušku plodnost.

U štakora su zamijećena embriofetalna smrtnost i teratogeni učinci pri izloženosti nižoj od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 200 mg dvaput dnevno. Pri subterapijskim razinama izloženosti primijećeni su učinci na razvoj aksijalnog skeleta i na razvoj velikih arterija.

U kunića je zamijećena embriofetalna smrtnost pri izloženosti približno 8 puta većoj od izloženosti pri MRHD-u. Teratogeni učinci na aortne lukove, srce i urogenitalni sustav primijećeni su pri izloženosti 4 puta većoj od izloženosti pri MRHD-u te na embriofetalni razvoj aksijalnog skeleta pri izloženosti 3 puta većoj od one pri MRHD-u.

U štakora, male količine radioaktivno obilježenog nintedaniba i/ili njegovih metabolita izlučile su se u mlijeko ($\leq 0,5\%$ primijenjene doze).

Ispitivanja genotoksičnosti nisu pokazala da nintedanib ima mutageni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

trigliceridi srednje duljine lanca
lauroil makrogolgliceridi
lecitin (E322)

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Tinta za označivanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)
amonijev hidroksid
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Nintedanib Accordpharma 100 mg meke kapsule

Nintedanib Accordpharma 100 mg meke kapsule dostupne su u sljedećim veličinama pakiranja:

- Al-Al blisteri dostupni su u veličinama od 60 i 120 mekih kapsula (višestruko pakiranje sadrži 2 kutije od po 60 mekih kapsula).
- Al-Al blisteri dostupni su u križno perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 60 x 1 i 120 x 1 meku kapsulu (višestruko pakiranje sadrži 2 kutije od po 60 mekih kapsula).

Nintedanib Accordpharma 150 mg meke kapsule

Nintedanib Accordpharma 150 mg meke kapsule dostupne su u sljedećim veličinama pakiranja:

- Al-Al blisteri dostupni su u veličinama od 60 i 120 mekih kapsula (višestruko pakiranje sadrži 2 kutije od po 60 mekih kapsula).
- Al-Al perforirana blister pakiranja s jediničnim dozama u kutijama koje sadrže 60 x 1, 120 x 1 meku kapsulu (višestruko pakiranje sadrži 2 kutije od po 60 mekih kapsula).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U slučaju dodira sa sadržajem kapsule, ruke je potrebno odmah oprati obilnom količinom vode (vidjeti dio 4.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nintedanib Accordpharma 100 mg meke kapsule: HR-H-849556788

Nintedanib Accordpharma 150 mg meke kapsule: HR-H-165739712

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31.01.2025.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-