

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nintedanib Pliva 100 mg meke kapsule
Nintedanib Pliva 150 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nintedanib Pliva 100 mg meke kapsule

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

Nintedanib Pliva 150 mg meke kapsule

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula).

Nintedanib Pliva 100 mg meke kapsule

Neprozirne, duguljaste kapsule boje breskve koje sadrže žutu viskoznu suspenziju, s crvenom oznakom „NT 100“ i duljine otprilike 16 mm.

Nintedanib Pliva 150 mg meke kapsule

Neprozirne, duguljaste kapsule smeđe boje koje sadrže žutu viskoznu suspenziju, s crnom oznakom „NT 150“ i duljine otprilike 17 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nintedanib Pliva 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 Pliva 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 Pliva 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 nintedaniba, način primjene i prilagodbu doze docetaksela, molimo pogledati odgovarajuće informacije o lijeku za docetaxsel.

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 Pliva 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), lijekom Nintedanib Pliva mora se prekinuti. Ukoliko nije utvrđen drugi uzrok, liječenje lijekom Nintedanib Pliva se mora trajno prekinuti (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 1: Preporučena prilagodba doze nintedaniba u slučaju proljeva, povraćanja i drugih nehematoloških ili hematoloških nuspojava

CTCAE* nuspojave	Prilagodba doze
Proljev $\geq$ stupnja 2 u trajanju duljem od 7 uzastopnih dana unatoč liječenju proljeva ILI Proljev $\geq$ stupnja 3 unatoč liječenju proljeva	Nakon prekida liječenja i oporavka do stupnja 1 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 $\geq$ stupnja 2 I/ILI Mučnina $\geq$ stupnja 3 unatoč antiemetičkom liječenju	
Druge nehematološke ili hematološke nuspojave $\geq$ stupnja 3	

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

Tablica 2: Preporučena prilagodba doze nintedaniba u slučaju povišenja AST-a i/ili ALT -a i bilirubina

Povišenje 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 ILI Povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a $> 5 \times$ GGN	Nakon prekida liječenja i povrata vrijednosti transaminaza na $\leq 2.5 \times$ GGN zajedno s normalizacijom nalaza 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 $> 3 \times$ GGN zajedno s povećanjem vrijednosti ukupnog bilirubina $\geq 2 \times$ GGN i AP $< 2 \times$ GGN	Ukoliko nije utvrđen drugi uzrok, primjena nintedaniba se mora 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..

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) bili su u dobi ≥ 70 godina (medijan dobi: 72 godine, raspon: od 70 do 80 godina) (vidjeti dio 5.1).

Nije potrebno prilagoditi početnu dozu u starijih bolesnika (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 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 bubrega nije potrebna. Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.).

Oštećenje 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 za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) na temelju kliničkih podataka. Ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni od 9 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B) nisu dovoljni za karakterizaciju ove populacije. Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C). Liječenje lijekom Nintedanib Pliva 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 Pliva 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 s uskom vremenskom povezanošću u odnosu na primjenu 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 odgovarajućim nadomještanjem tekućine i lijekovima protiv proljeva, na primjer loperamidom, a može biti potrebno i privremeno prekidanje, smanjenje doze ili trajni prekid terapije 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 lijekom Nintedanib Pliva (vidjeti dio 4.2). Potporno liječenje mučnine i povraćanja može uključivati lijekove s antiemetičkim djelovanjem, npr. glukokortikoide, antihistaminike ili antagoniste 5-HT₃ receptora te odgovarajući nadomjestak 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 lijekom Nintedanib Pliva (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija i sepsa

Zamijećena je veća učestalost neutropenije $\geq$ stupnja 3 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 izvoditi na početku svakog ciklusa liječenja, oko najniže točke pada krvne slike tijekom kombiniranog liječenja 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, podaci nisu dovoljni da podrže preporuku 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 ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C). Liječenje lijekom Nintedanib Pliva 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 su u većini slučajeva nakon sniženja doze ili prekida primjene bila reverzibilna.

Vrijednosti transaminaza, AP 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 te se moraju poduzeti odgovarajuće mjere, prema potrebi. U slučaju specifičnih promjena jetrenih vrijednosti ($AST/ALT > 3 \times GGN$; ukupni bilirubin $\geq 2 \times GGN$ i $AP < 2 \times GGN$) mora se prekinuti liječenje nintedanibom. Ukoliko nije utvrđen drugi uzrok, primjena lijeka Nintedanib Pliva se mora 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 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 VEGFR receptora 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 pojave neravnoteža 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, uključujući bolesnike sa ili bez terapije antikoagulansima ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati krvarenje (za podatke iz kliničkih ispitivanja, vidjeti također „Terapija antikoagulansima“ niže). U slučaju krvarenja, potrebno je razmotriti prilagodbu doze, 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 dišnog krvarenja.

Terapija antikoagulansima

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja za bolesnike s nasljeđenom predispozicijom za krvarenje ili bolesnike koji primaju punu dozu antikoagulacijskog liječenja 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 antikoagulacijsko liječenje, bilo je dozvoljeno nastaviti primjenu nintedaniba, i oni nisu pokazali veću učestalost događaja krvarenja. Bolesnike, koji su istodobno na antikoagulacijskoj terapiji, poput varfarina ili fenprokumona, 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 bolesnike se 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 pristupiti osobito bolesnicima s dodatnim čimbenicima rizika za razvoj tromboembolijskih događaja. Primjenu nintedaniba se mora trajno prekinuti u bolesnika sa životno ugrožavajućim rizikom 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 se mora 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 je bila 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 se mora primijeniti pri liječenju bolesnika s prethodnim abdominalnim kirurškim zahvatom ili anamnezom nedavne perforacije šupljeg organa. Stoga, liječenje lijekom Nintedanib Pliva se 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 te pažljive procjene bolesnikovog stanja i 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 se mora 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 rane u ispitivanju LUME-Lung 1. Nisu provedena ciljana ispitivanja za istraživanje učinka nintedaniba na cijeljenje rana. Liječenje lijekom Nintedanib Pliva stoga se smije započeti ili, u slučaju perioperativnog prekida, nastaviti na temelju kliničke procjene odgovarajućeg cijeljenja rane.

Učinak na interval QT

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.

Posebne populacije

U ispitivanju 1199.13 (LUME-Lung 1) učestalost ozbiljnih štetnih događaja je bila 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 aod 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 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 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 ili inducirali CYP enzime u prekliničkim 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 lijekom Nintedanib Pliva te da koriste visokoučinkovite metode kontracepcije na početku, tijekom i najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Nintedanib Pliva. Nintedanib ne utječe značajno na izloženost etinilestradiolu i levonogestrelu u plazmi (vidjeti dio 5.2). Djelotvornost oralnih hormonskih kontraceptiva može se smanjit povraćanjem i/ili proljevom ili drugim stanjima u kojima je možda smanjena apsorpcija. Ženama koje uzimaju oralne hormonske kontraceptive i u kojih se jave ova stanja, potrebno je savjetovati primjenu druge visoko učinkovite kontracepcijske mjere.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni nintedaniba u trudnica, ali preklinička 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 lijekom Nintedanib Pliva. Bolesnice se mora uputiti da obavijeste svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudne tijekom terapije nintedanibom.

Ako bolesnica zatrudni tijekom primanja lijeka Nintedanib Pliva, mora ju 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.

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

Plodnost

Na temelju pretkliničkih 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 Pliva malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je savjetovati bolesnike da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima tijekom liječenja ovim lijekom.

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 rekurentnim NSCLC-om nakon kemoterapije kao prve linije liječenja i na temelju podataka opaženih 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) te 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 za bolesnike 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: Sažetak nuspojava na lijek po kategoriji učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Febrilna neutropenija, Apscesi, 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	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 to <1/10)	Manje često (≥1/1,000 to <1/100)	Nepoznato
			(vidjeti dio 4.4)	
Krvožilni poremećaji	Krvarenje ¹⁾ (vidjeti dio 4.4)	Venska tromboembolija ³⁾ , Hipertenzija		Aneurizme i disekcije arterije
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 se nije povećala 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 bili su prijavljeni u bolesnika s indikacijom IPF-a.

³⁾ Zabilježeni su slučajevi plućne embolije.

Opis odabranih nuspojava

Proljev

Proljev se javio u 43,4 % (≥ stupanj 3: 6,3 %) bolesnika s adenokarcinomom u skupini liječenoj nintedanibom. Glavnina nuspojava pojavila se u uskoj vremenskoj povezanosti u odnosu na primjenu docetaksela. Većina bolesnika se oporavila od proljeva nakon privremenog prekida liječenja nintedanibom, simptomatskog liječenja proljeva 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 ≥ stupnja 3. U bolesnika s povećanim vrijednostima jetrenih enzima prikladna mjera je bila upotreba utvrđene sheme za postepeno smanjenje doze, a trajni prekid liječenja je bio neophodan samo u 2,2 % bolesnika. U većine bolesnika porast vrijednosti jetrenih enzima je bio 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 pri liječenju 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, uključujući bolesnike sa ili bez terapije antikoagulansima 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 dišnog krvarenja (vidjeti također dio 4.4).

Perforacija

U bolesnika liječenih nintedanibom može se pojaviti 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 je bila prijavljena u 16,5 % bolesnika u skupini koja je primala placebo te 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 je došlo 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 angiokinazni inhibitor koji blokira kinaznu aktivnost receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptors*; VEGFR 1-3), receptora za trombocitni faktor rasta (PDGFR α i β ; engl. *platelet-derived growth factor receptors*; PDGFR α i β) i receptora za fibroblastni faktor rasta (engl. *fibroblast growth factor receptors*; FGFR 1-3). Nintedanib se kompetitivno veže na vezno mjesto za adenosin-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 je esencijalno 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 pretkliničkim modelima bolesti nintedanib, kao pojedinačna tvar, učinkovito interferira s nastankom i održavanjem tumorskog krvožilnog sustava što rezultira inhibicijom tumorskog rasta i tumorskom stazom. Posebice je liječenje tumorskih ksenografta nintedanibom dovelo do brzog smanjenja gustoće mikrovaskularija u tumoru, pokrivenosti žila pericitima i tumorske perfuzije.

Dinamička mjerenja kontrastom pojačanom magnetskom rezonancijom (DCE-MRI) pokazala su antiangiogeni učinak nintedaniba u ljudi. Taj učinak nije bio jasno ovisan o dozi, ali većina odgovora je bila viđena pri dozama ≥ 200 mg. Logistička regresija utvrdila je statistički značajnu povezanost antiangiogenog učinka s izloženošću nintedanibu. Učinci DCE-MRI bili su viđeni 24 - 48 h nakon prvog unosa lijeka i bili su očuvani ili čak povećani nakon kontinuiranog liječenja tijekom nekoliko tjedana. Nije otkrivena povezanost između odgovora DCE-MRI i naknadnog klinički značajnog smanjenja u ciljnoj veličini lezije, ali odgovor DCE-MRI 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 rekurentnim NSCLC-om nakon primjene kemoterapije kao prve linije liječenja. Lokalno rekurentno je bilo definirano kao lokalno ponovno pojavljivanje tumora bez metastaza pri ulasku u ispitivanje. Ispitivanje je uključivalo 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 primili 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 sukladno statusu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-a) (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 uravnotežene između liječenih skupina unutar cjelokupne populacije i unutar podskupina prema histološkim nalazima. U ukupnoj populaciji 72,7 % bolesnika bili su muškog spola. Većina bolesnika su bili neazijati (81,6 %), medijan dobi je iznosi 60,0 godina, početna vrijednost statusa općeg stanja bolesnika prema ECOG-u je bila 0 (28,6 %) ili 1 (71,3 %); jedan bolesnik je imao početnu vrijednost 2 statusa općeg stanja bolesnika prema ECOG-u. 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 lokalno rekurentnim stadijem bolesti kao što je procijenjeno na početku ispitivanja. U bolesnika s tumorom adenokarcinomske histologije, 15,8 % je imalo stadij bolesti < IIIB/IV, 15,2 % je imalo stadij bolesti IIIB i 69,0 % je imalo stadij bolesti IV. U ispitivanje je ušlo 5,8 % bolesnika s adenokarcinomom s lokalno rekurentnim stadijem bolesti kao što se procijenilo na početku ispitivanja.

Primarni ishod bio 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) bio je ključan sekundarni ishod. 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 u riziku od progresije bolesi ili smrti za 21 % za ukupnu populaciju (omjer hazarda (HR) 0,79; 95 % interval pouzdanosti (CI): 0,68-0,92; $p = 0,0019$) kako je odredilo nezavisno povjerenstvo za procjenu. Ovaj je rezultat potvrđen u analizi praćenja preživljenja bez napredovanja bolesti (HR 0,85 %, 95 % CI: 0,75-0,96; $p = 0,0070$), koja je uključivala sve događaje prikupljene u vrijeme zaključne analize ukupnog preživljenja. 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 u skladu s histološkim nalazima pokazale značajnu razliku u ukupnom preživljavanju između liječenih skupina samo u populaciji adenokarcinoma (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, povezani ishodi ispitivanja poput kontrole bolesti i promjene u veličini tumora pokazali 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)	
Stratified Log-Rank 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 [months]	4,2	2,8
HR (95% CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratified Log-Rank Test p-vrijednost **	0,0485	
Kontrola bolesti [%]	60,2	44,0
Omjer šansi (95% CI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-value ⁺	<0,0001	
Objektivni odgovor [%]	4,7	3,6
Omjer šansi (95% CI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-vrijednost ⁺	0,4770	
Smanjenje tumora [%] [°]	-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 [months]	12,6	10,3
HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratified Log-Rank Test p-vrijednost *	0,0359	

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

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

** Stratificirano prema početnoj vrijednosti ECOG PS (0 naspram 1), metastazama u mozgu na početku ispitivanja (da naspram ne) i prethodnom liječenju bevacizumabom (da naspram ne).

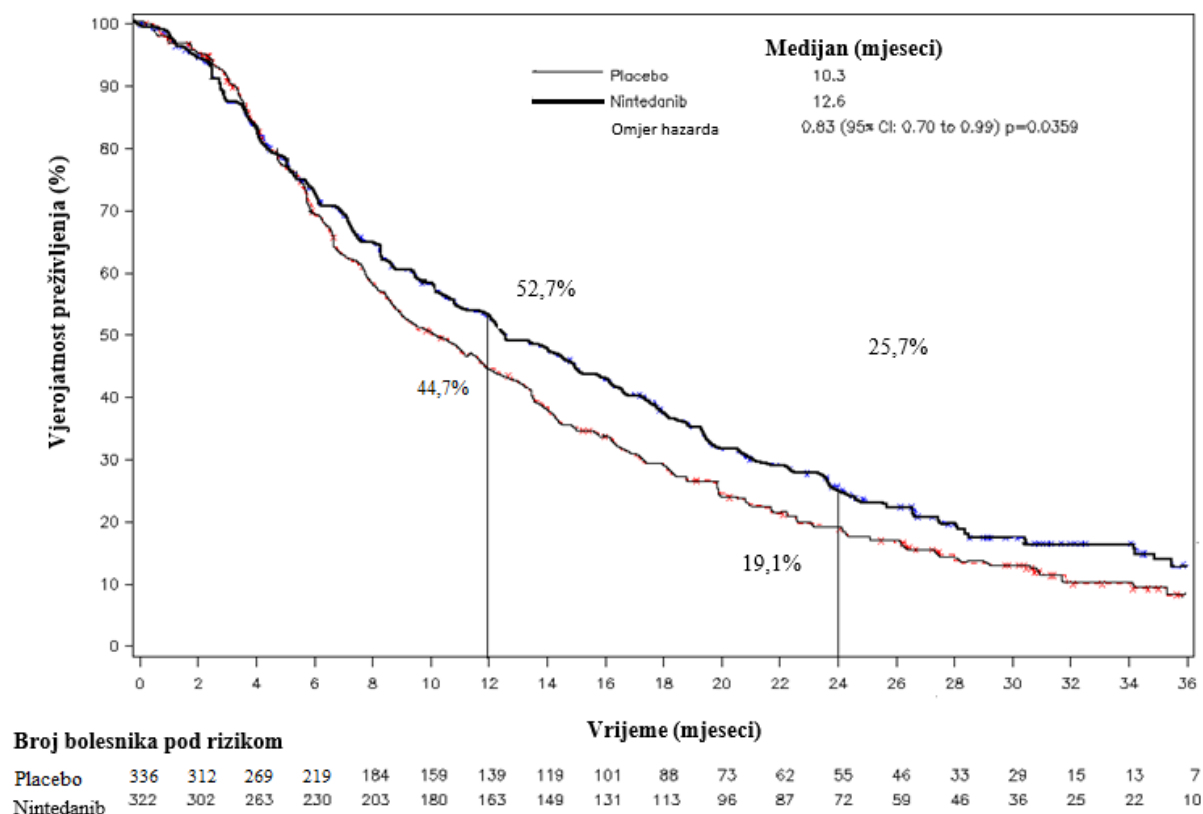
*** OS analiza i PFS analiza praćenja provedene su kada je opaženo 1121 smrtnih slučajeva u ukupnoj ITT populaciji (535 događaja u bolesnika s adenokarcinomom).

⁺ Omjer šansi i p-vrijednosti dobiveni su modelom logističke regresije prilagođenim za početnu vrijednost općeg stanja bolesnika prema ECOG-u (0 naspram 1).

[°] Prilagođena srednja vrijednost najboljih %-tnih promjena od početne vrijednosti i p-vrijednosti generirane iz modela ANOVA prilagođavanjem za početnu vrijednost ECOG PS (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 ukupnog preživljenja od 2,3 mjeseci (10,3 naspram 12,6 mjeseci, Slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje bolesnika s histološkim nalazom adenokarcinoma po liječevoj skupini u ispitivanju LUME-Lung 1



Prethodno specificirana procjena izvedena 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 liječenja prije ulaska u ispitivanje. Ova populacija je uključivala 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 liječenja. 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 ukupnog preživljenja se poboljšao za 3 mjeseca (nintedanib: 10,9 mjeseci; placebo: 7,9 mjeseci). U post-hoc analizama bolesnika s adenokarcinomom s uznapredovalom bolešću koji su ušli u ispitivanje nakon 9 ili više mjeseci od početka prve linije liječenja 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 prilikom dijagnoze bio je malen i uravnotežen kroz liječene skupine (placebo: 54 bolesnika (16,1 %); nintedanib: 50 bolesnika (15,5 %)). Omjer hazarda za ove bolesnike za preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje iznosili su 1,24 (95 % CI: 0,68, 2,28) odnosno 1,09 (95 % CI: 0,70, 1,70). Međutim, veličina uzorka je bila mala, nije bilo značajne interakcije, a interval pouzdanosti je bio širok i uključivao je omjer hazarda za ukupno preživljenje za ukupnu populaciju s adenokarcinomom.

Kvaliteta života

Liječenje nintedanibom nije značajno promijenilo vrijeme do pogoršavanja 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 koju je bolesnik sam prijavio.

Učinak na QT interval

Mjerenja QT/QTc su zabilježena 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 interval QTcF. Međutim, nije se provelo temeljito QT ispitivanje nintedaniba primijenjenog u kombinaciji s docetakselom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog medicinskog proizvoda koji sadrži nintedanib 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 dosegnuo 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 sukladno učincima transportera i znatnim metabolizmom prvog prolaza. 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 se povećala za približno 20 % u usporedbi s primjenom pod 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 najmanje 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, s udjelom vezanja od 97,8 %. Serumski albumin smatra se glavnim proteinom vezanja. Nintedanib je distribuiran pretežno u plazmi s omjerom krv/plazma od 0,869.

Biotransformacija

Dominanta metabolička reakcija za nintedanib je hidrolitičko cijepanje esterazama koje rezultira nastankom BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom. BIBF 1202 se potom glukuronizira 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 na ljudima. O CYP-u ovisan metabolizam u *in vitro* uvjetima bio je odgovoran za približno 5 % cijepanja u usporedbi s 25 % cijepanja estera.

U pretkliničkim *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). Urinarno 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 je iznosio 20 ml/min. (32,6 % gCV). Glavni put eliminacije radioaktivnosti vezane uz lijek nakon peroralne primjene [¹⁴C] nintedaniba bio je izlučivanjem 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, budući da nintedanib, BIBF 1202 i BIBF 1202 glukuronid nisu inhibirali niti inducirali CYP enzime u pretkliničkim 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* inhibitorski 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 PK-djelotvornosti nisu bile provedene za kliničke mjere ishoda. Logistička regresija utvrdila je statistički značajnu povezanost između izloženosti nintedanibu i odgovora DCE-MRI.

Populacijska farmakokinetička analiza u posebnim skupinama

Farmakokinetička svojstva nintedaniba bila su slična u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s rakom i bolesnika ciljane populacije. Na izloženost nintedanibu nije utjecao spol (korigiran na tjelesnu težinu), blago i umjereno oštećenje bubrega (procijenjeno prema klirensu kreatinina), metastaze u jetri, opće stanje bolesnika bodovano prema ECOG-u, konzumacija alkohola i genotip P-gp-a.

Populacijske PK analize pokazale su umjerene učinke na izloženost nintedanibu, ovisno o dobi, tjelesnoj težini i rasi (vidjeti u nastavku). Na temelju visoke interindividualne varijabilnosti u izloženosti, koja je opažena u kliničkom ispitivanju LUME-Lung-1, ovi učinci se ne smatraju klinički značajnima. Međutim, preporučuje se povećan nadzor u bolesnika s nekoliko ovih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).

Dob

Izloženost nintedanibu linearno se povećala 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.

Tjelesna težina

Uočena je obrnuta povezanost između tjelesne težine i izloženosti nintedanibu. AUC₀₋₂₄ 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 jetre

U ciljanom ispitivanju faze I jednokratne doze te u usporedbi sa zdravim osobama, izloženost nintedanibu na temelju C_{max} i AUC 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 jetre (Child Pugh C) nije ispitana.

Istodobno liječenje oralnim hormonskim kontraceptivima

U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju, bolesnice s intersticijskom bolešću pluća u sistemskoj sklerozi 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 srednjih vrijednosti (90%-tni intervali pouzdanosti (CI)) iznosili su 117% (108% – 127%; C_{max}) odnosno 101% (93% – 111%; AUC₀₋₂₄) za etinilestradiol i 101% (90% – 113%; C_{max}) odnosno 96% (91% – 102%; AUC₀₋₂₄) za levonorgestrel (n=15), ukazujući 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 ukazale su na nizak akutni toksični potencijal nintedaniba. 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 neglodavaca.

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 ljudskoj dozi (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 radiooznačenog nintedaniba i/ili njegovih metabolita izlučile su se u mlijeko ($\leq 0,5\%$ primijenjene doze).

Ispitivanja genotoksičnosti nisu ukazala na mutageni potencijal nintedaniba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

trigliceridi srednje duljine lanca
tvrda mast
poligliceril-3 dioleat

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, crveni (E 172)
željezov oksid, žuti (E 172)
voda, pročišćena

Tinta za označavanje

Nintedanib Pliva 100 mg meke kapsule

šelak
karmin (E 120)
propilenglikol (E 1520)
simetikon

Nintedanib Pliva 150 mg meke kapsule

šelak
željezov oksid, crni (E 172)
propilenglikol (E 1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Nintedanib Pliva 100 mg meke kapsule

60 x 1 i 120 x 1 meka kapsula u OPA/Al/PVC-Aluminij perforiranim blisterima dijeljivim na jedinične doze

Višestruka pakiranja od 120 (2 pakiranja s 60 x 1) mekih kapsula u OPA/Al/PVC-Aluminij perforiranim blisterima dijeljivim na jedinične doze

Nintedanib Pliva 150 mg meke kapsule

60 x 1 meka kapsula u OPA/Al/PVC-Aluminij perforiranim blisterima dijeljivim na jedinične doze

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

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

Nintedanib Pliva 100 mg meke kapsule: HR-H-632432722
Nintedanib Pliva 150 mg meke kapsule: HR-H-781959208

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08.08.2024. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.08.2025.