

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vargatef 100 mg měkké tobolky

Vargatef 150 mg měkké tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Vargatef 100 mg měkké tobolky

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

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 1,2 mg sójového lecithinu.

### Vargatef 150 mg měkké tobolky

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

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 1,8 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka).

### Vargatef 100 mg měkké tobolky

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

### Vargatef 150 mg měkké tobolky

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vargatef je v kombinaci s docetaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii první linie.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Vargatef musí zahajovat a vést lékař, který má zkušenosti s použitím protinádorové léčby.

### Dávkování

Doporučená dávka nintedanibu je 200 mg dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin v den 2 až 21 standardního 21denního cyklu léčby docetaxelem.

Přípravek Vargatef nelze užít v týž den, kdy je podána chemoterapie docetaxelem (= den 1). Jestliže dojde k vynechání dávky nintedanibu, je jeho podávání třeba obnovit podáním doporučené dávky v následující plánovaný termín. Vynechanou dávku nelze nahradit zvýšením jednotlivé denní dávky nintedanibu nad doporučenou dávku. Doporučená maximální denní dávka 400 mg nesmí být překročena.

Pacienti mohou pokračovat v léčbě nintedanibem po ukončení docetaxelu tak dlouho, dokud lze pozorovat přínos léčby, nebo do doby, kdy se objeví nepřijatelná toxicita.

Dávkování, způsoby podávání a změny dávek docetaxelu, prosím, vyhledejte v příslušných informacích o docetaxelu.

### Úpravy dávky

Jako úvodní opatření k zvládnutí nežádoucích účinků (viz tabulky 1 a 2) je třeba léčbu nintedanibem přerušit do doby, než je příslušný nežádoucí účinek zvládnut do té míry, že lze pokračovat v léčbě (stupeň 1 nebo výchozí stav).

V léčbě lze pokračovat podáváním nižších dávek nintedanibu. Doporučuje se dávku upravovat postupně po 100 mg denně (tedy snížení o 50 mg na jednu dávku), v závislosti na bezpečnosti a snášenlivosti každého pacienta, jak je uvedeno v tabulce 1 a tabulce 2.

V případě, že nežádoucí účinek/účinky přetrvávají, tedy pokud pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denně, léčbu přípravkem Vargatef je třeba trvale ukončit. V případě specifických zvýšení hladin aspartátaminotransferázy (AST)/ alaninaminotransferázy (ALT) na  $> 3x$  horní hranice normy (upper limit normal, ULN) společně se zvýšením celkového bilirubinu na  $\geq 2x$  ULN a alkalické fosfatázy (ALKP)  $< 2x$  ULN (viz tabulka 2) je třeba léčbu přípravkem Vargatef přerušit. Pokud není zjištěna jiná příčina, je třeba léčbu přípravkem Vargatef trvale ukončit (viz rovněž bod 4.4).

**Tabulka 1:** Doporučené úpravy dávky přípravku Vargatef (nintedanib) v případě výskytu průjmu, zvracení a jiných nehematologických nebo hematologických nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek dle CTCAE*	Úprava dávky
Průjem stupně $\geq 2$ po dobu delší než 7 po sobě následujících dnů, přestože byla podána protiprůjmová léčba <b>NEBO</b> Průjem stupně $\geq 3$ , přestože byla podána protiprůjmová léčba.	Po přerušení léčby a zlepšení na stupeň 1 nebo výchozí stav, snížení dávky z 200 mg dvakrát denně na 150 mg dvakrát denně a - jestliže je 2. snížení dávky považováno za nutné - ze 150 mg dvakrát denně na 100 mg dvakrát denně.
Zvracení stupně $\geq 2$ <b>A/NEBO</b> Nauzea stupně $\geq 3$ přestože byla podávána antiemetická léčba	
Ostatní nehematologické nebo hematologické nežádoucí účinky stupně $\geq 3$	

\* CTCAE: obecná terminologická kritéria nežádoucích příhod (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

**Tabulka 2:** Doporučené úpravy dávky přípravku Vargatef (nintedanib) v případě zvýšených hladin AST a/nebo ALT a bilirubinu

Zvýšení hladin AST/ALT a bilirubinu	Úprava dávky
Zvýšení hladin AST a/nebo ALT na $> 2,5x$ ULN současně se zvýšením celkového bilirubinu na $\geq 1,5x$ ULN <b>NEBO</b> Zvýšení hladin AST a/nebo ALT na $> 5x$ ULN	Po přerušení léčby a srovnání hodnot transamináz na $\leq 2,5x$ ULN současně s normálním bilirubinem, snížení dávky z 200 mg dvakrát denně na 150 mg dvakrát denně a - jestliže je 2. snížení dávky považováno za nutné - ze 150 mg dvakrát denně na 100 mg dvakrát denně.
Zvýšení hladin AST a/nebo ALT na $> 3x$ ULN současně s nárůstem celkového bilirubinu na $\geq 2x$ ULN a ALKP $< 2x$ ULN	Pokud není zjištěna jiná příčina, je třeba léčbu přípravkem Vargatef trvale ukončit.

AST: Aspartátaminotransferáza; ALT: Alaninaminotransferáza

ALKP: Alkalická fosfatáza; ULN: Upper limit normal (horní hranice normy)

### Zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Vargatef u dětí ve věku 0-18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

U starších pacientů nebyly zjištěny rozdíly v bezpečnosti a účinnosti.

V pivotním klinickém hodnocení 1199.13 bylo 85 pacientů (12,9 % pacientů s histologicky prokázaným adenokarcinomem) ve věku  $\geq 70$  let (medián věku: 72 let, rozpětí: 70-80 let) (viz bod 5.1).

Na základě věku pacienta není třeba upravovat úvodní dávku (viz bod 5.2).

### *Rasa a tělesná hmotnost*

Na základě populačních analýz farmakokinetiky (PK) není třeba *a priori* upravovat dávku přípravku Vargatef (viz bod 5.2). U pacientů černé a afroamerické rasy jsou k dispozici jen omezené údaje o bezpečnosti.

### *Porucha funkce ledvin*

Ledvinami je vyloučeno méně než 1 % jednorázové dávky nintedanibu (viz bod 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat úvodní dávku. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) studována.

### *Porucha funkce jater*

Nintedanib je vylučován převážně žlučí a stolicí (> 90 %). U pacientů s poruchou funkce jater se expozice zvýšila (Child Pugh A, Child Pugh B, viz bod 5.2). Na základě klinických údajů není u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) třeba upravovat úvodní dávku. K dispozici jsou jen omezené údaje týkající se bezpečnosti od 9 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B), které nestačí k charakterizování této populace. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C). Léčba pacientů se středně těžkou (Child Pugh B) nebo těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater přípravkem Vargatef se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

### Způsob podání

Tobolky přípravku Vargatef musí být užívány perorálně, pokud možno s jídlem, spolknuty celé s vodou a nesmějí se žvýkat. Tobolka se nemá otevírat ani drtit (viz bod 6.6).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na nintedanib, na arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

### Gastrointestinální poruchy

Průjem byl nejčastěji hlášeným gastrointestinálním nežádoucím účinkem, přičemž se objevoval v úzké časové souvislosti s podáním docetaxelu (viz bod 4.8). V klinické studii LUME-Lung 1 (viz bod 5.1) měla většina pacientů mírný až středně závažný průjem.

Po uvedení nintedanibu na trh byly hlášeny závažné případy průjmu vedoucího k dehydrataci a poruchám rovnováhy elektrolytů. Průjem je třeba při prvních příznacích léčit adekvátní hydratací a léčivými přípravky proti průjmu, například loperamidem, přičemž může být nutné přerušit léčbu, snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Vargatef (viz bod 4.2).

Nauzea a zvracení, většinou mírné nebo středně závažné intenzity, byly často hlášenými gastrointestinálními nežádoucími účinky (viz bod 4.8). Přestože je poskytnuta odpovídající podpůrná péče, může být nutné přerušit léčbu, snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Vargatef (viz bod 4.2). Jako podpůrnou péči při výskytu nauzey a zvracení lze použít léčivé přípravky s antiemetickými vlastnostmi, např. glukokortikoidy, antihistaminika nebo antagonisty 5-HT<sub>3</sub> receptoru, a adekvátní hydrataci.

V případě dehydratace je třeba podávat elektrolyty a tekutiny. V případě výskytu příslušných gastrointestinálních nežádoucích příhod je třeba sledovat plazmatické hladiny elektrolytů. Může být nutné léčbu přerušit, snížit dávku nebo léčbu přípravkem Vargatef ukončit (viz bod 4.2).

#### Neutropenie a sepse

V porovnání s monoterapií docetaxelem byla u pacientů léčených přípravkem Vargatef v kombinaci s docetaxelem pozorována vyšší frekvence neutropenie stupně  $\geq 3$  dle CTCAE.

Byly pozorovány následné komplikace, jako je sepse či febrilní neutropenie (včetně případů s fatálními následky).

Během léčby, obzvláště během kombinované léčby s docetaxelem, je třeba sledovat krevní obrazy. Celkový krevní obraz pacientů, kterým je podávána léčba nintedanibem v kombinaci s docetaxelem, je třeba často sledovat na začátku každého léčebného cyklu a kolem nejnižších hladin, a dle klinické indikace po podání posledního cyklu kombinační terapie.

#### Funkce jater

Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) může zvýšit riziko nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 5.2). K dispozici jsou omezené údaje týkající se bezpečnosti u 9 pacientů s hepatocelulárním karcinomem a středně těžkou poruchou funkce jater, klasifikovanou jako Child Pugh B. Přestože se u těchto pacientů neobjevila žádná neočekávaná bezpečnostní hlášení, data nejsou dostatečná k vytvoření doporučení k léčbě pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Účinnost nintedanibu nebyla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) zkoumána. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C). Léčba přípravkem Vargatef se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje (viz bod 4.2).

Při léčbě nintedanibem byly pozorovány případy lékem indukovaného poškození jater včetně závažného poškození jater s fatálními následky. Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, ALKP, gama-glutamyltransferáza (GGT)) a bilirubinu bylo ve většině případů po snížení dávky nebo přerušení podávání přípravku reverzibilní.

Před zahájením kombinační léčby přípravkem Vargatef s docetaxelem je třeba vyšetřit hladiny transamináz, ALKP a bilirubinu. Hodnoty je třeba sledovat na základě klinické indikace nebo periodicky v průběhu léčby, tedy na začátku každého léčebného cyklu v kombinační fázi s docetaxelem, a měsíčně, je-li po ukončení docetaxelu přípravek Vargatef nadále podáván jako monoterapie.

Jsou-li naměřena relevantní zvýšení hladin jaterních enzymů, může být nutné přerušit léčbu, snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Vargatef (viz bod 4.2). Je třeba vyšetřit jiné možné příčiny zvýšení hladin jaterních enzymů a podle potřeby provést příslušná opatření. V případě specifických změn hodnot jaterních testů (AST/ALT  $> 3x$  ULN; celkový bilirubin  $\geq 2x$  ULN a ALKP  $< 2x$  ULN) je léčbu přípravkem Vargatef třeba přerušit. Pokud není zjištěna jiná příčina, je třeba léčbu přípravkem Vargatef trvale ukončit (viz bod 4.2).

Pacienti s nízkou tělesnou hmotností ( $< 65$  kg), asijská populace a ženy jsou vystaveni vyššímu riziku zvýšení hladin jaterních enzymů. Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem pacientů, což může také vést ke zvýšenému riziku rozvoje vyšších hladin jaterních enzymů (viz bod 5.2). Doporučuje se pečlivě sledovat pacienty s těmito rizikovými faktory.

#### Funkce ledvin

Po podání nintedanibu byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin/renálního selhání, v některých případech s fatálními následky (viz bod 4.8).

Během léčby nintedanibem je třeba pacienty sledovat a zvláštní pozornost přitom věnovat pacientům vykazujícím rizikové faktory poruchy funkce ledvin/renálního selhání. Pokud dojde k poruše funkce ledvin/renálnímu selhání, je třeba zvážit úpravu léčby (viz bod 4.2, Úprava dávky).

### Krvácení

Inhibice VEGFR může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení. V klinické studii (LUME-Lung 1; viz bod 5.1) s přípravkem Vargatef byla frekvence krvácení v obou léčebných ramenech srovnatelná (viz bod 4.8). Mírná až středně závažná epistaxe představovala nejčastější krvácivou příhodu. Většina fatálních krvácivých příhod byla spojena s nádorem. Nevyskytly se žádné rozdíly v krvácení do dýchacích cest či fatálním krvácení a nebylo nahlášeno žádné intracerebrální krvácení.

Pacienti s nedávným plicním krvácením (> 2,5 ml červené krve), stejně jako pacienti s centrálně lokalizovanými nádory s radiologicky potvrzenou lokální invazí do velkých krevních cév nebo radiologicky prokázanými kavituječnými nebo nekrotickými nádory, byli z klinických studií vyřazeni. Proto se nedoporučuje tyto pacienty léčit přípravkem Vargatef.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nezávažné a závažné příhody krvácení, z nichž některé vedly k úmrtí. Tyto příhody krvácení se objevily jak u pacientů, kteří užívali tak u těch, kteří neužívali antikoagulační nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení (údaje z klinických studií jsou uvedeny též v bodě „Terapeutická antikoagulace“ níže). V případě krvácení je na základě klinické rozvahy třeba zvážit snížení dávky, přerušování léčby nebo její ukončení (viz bod 4.2). Příhody krvácení v době po uvedení přípravku na trh zahrnují zejména orgány gastrointestinálního, respiračního a centrálního nervového systému, přičemž nejčastěji postižen bývá respirační systém.

### Terapeutická antikoagulace

K dispozici nejsou žádné údaje z klinických studií pro pacienty s dědičnou predispozicí ke krvácení ani pacienty, kterým byly před zahájením léčby přípravkem Vargatef (zkušenosti po uvedení přípravku na trh viz bod „Krvácení“ výše) podávány plné dávky antikoagulační léčby. U pacientů na chronické nízkodávkové terapii nízkomolekulárními hepariny nebo kyselinou acetylsalicylovou nebyla zjištěna zvýšená frekvence krvácení. Pacienti, u nichž došlo k rozvoji tromboembolických příhod během léčby a u kterých bylo nutné použít antikoagulační léčbu, mohli pokračovat v léčbě přípravkem Vargatef a neprokázala se u nich zvýšená frekvence krvácivých příhod. U pacientů, kteří souběžně užívají antikoagulační léčbu, například warfarin nebo fenpropion, je třeba pravidelně sledovat případný výskyt změn protrombinového času, mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a epizod klinického krvácení.

### Mozkové metastázy

#### *Stabilní mozkové metastázy*

U pacientů s adekvátně předléčenými mozkovými metastázami, které byly stabilní po dobu  $\geq 4$  týdnů před zahájením léčby přípravkem Vargatef, nebyla zjištěna zvýšená frekvence cerebrálního krvácení. U těchto pacientů je však třeba pečlivě sledovat případný výskyt příznaků cerebrálního krvácení.

#### *Aktivní mozkové metastázy*

Pacienti s aktivními mozkovými metastázami byli vyřazeni z klinických studií a není doporučeno je léčit přípravkem Vargatef.

### Venózní tromboembolie

U pacientů léčených přípravkem Vargatef existuje zvýšené riziko venózní tromboembolie, včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy. U pacientů je třeba pečlivě sledovat případný výskyt tromboembolických příhod. Opatrnost je nutná zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro vznik tromboembolických příhod. Léčbu přípravkem Vargatef je třeba ukončit u pacientů s život ohrožujícími venózními tromboembolickými reakcemi.

### Arteriální tromboembolické příhody

V klinickém hodnocení fáze 3 LUME-Lung 1 (LUME –Lung 1) byla frekvence arteriálních tromboembolických příhod v obou léčebných ramenech srovnatelná. Pacienti s nedávnou anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody byli z tohoto klinického hodnocení vyřazeni. U pacientů s idiopatickou plicní fibrózou (IPF) léčených monoterapií nintedanibem však byla pozorována zvýšená frekvence arteriálních tromboembolických příhod. Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, včetně pacientů se známou koronární nemocí. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji příznaků akutní ischemie myokardu, je třeba zvážit přerušení léčby.

### Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Vargatef toto riziko pečlivě zvážit.

### Gastrointestinální perforace

V klinickém hodnocení byla frekvence gastrointestinálních perforací v léčebných ramenech srovnatelná. Na základě mechanismu účinku však pacienti léčení přípravkem Vargatef mohou mít zvýšené riziko gastrointestinálních perforací. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy gastrointestinálních perforací, některé z nich s fatálními následky. Obzvláštní péče je zapotřebí při léčbě pacientů po předchozí operaci břicha nebo s nedávnou anamnézou perforace dutých orgánů. Léčbu přípravkem Vargatef je proto možné zahájit nejméně 4 týdny po velkém operačním výkonu. U pacientů, u kterých dojde ke gastrointestinální perforaci, je třeba léčbu přípravkem Vargatef trvale ukončit.

### Proteinurie v nefrotickém rozmezí

V období po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů proteinurie v nefrotickém rozmezí. Histologický nálezy v jednotlivých případech odpovídal glomerulární mikroangiopatii s přítomností renálních trombů či bez nich. Po vysazení přípravku Vargatef bylo pozorováno vymizení příznaků. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji příznaků nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušení léčby.

### Komplikace při hojení ran

Na základě mechanismu účinku může nintedanib narušit hojení ran. Ve studii LUME-Lung 1 nebyla zjištěna zvýšená frekvence narušeného hojení ran. Nebyla provedena žádná klinická hodnocení, která by zkoumala specificky účinek nintedanibu na hojení ran. Léčbu přípravkem Vargatef je proto možné zahájit nebo - v případě perioperativního přerušení - obnovit pouze na základě klinického zhodnocení adekvátního hojení.

### Vliv na QT interval

V programu klinického hodnocení nebylo u nintedanibu zjištěno žádné prodloužení QT intervalu (viz bod 5.1).

Vzhledem k tomu, že u několika jiných inhibitorů tyrosinkinázy je znám účinek na QT interval, při podávání nintedanibu pacientům, u kterých může dojít k prodloužení QTc intervalu, je třeba opatrnosti.

### Alergická reakce

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

### Zvláštní populace

V klinickém hodnocení 1199.13 (LUME-Lung 1) byla u pacientů léčených nintedanibem a docetaxelem, jejichž tělesná hmotnost byla nižší než 50 kg, vyšší frekvence závažných nežádoucích účinků než u pacientů s hmotností  $\geq 50$  kg; počet pacientů, jejichž tělesná hmotnost byla nižší než 50 kg, však byl nízký. Doporučuje se proto pečlivě sledovat pacienty s hmotností  $< 50$  kg.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

### Glykoprotein P (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (viz bod 5.2). Ve specifické lékové interakční studii došlo při společném podávání s potentním inhibítorem P-gp ketokonazolem ke zvýšení expozice nintedanibu 1,61krát vzhledem k AUC a 1,83krát vzhledem k  $C_{\max}$ . V lékové interakční studii s potentním induktorem P-gp rifampicinem došlo při společném podávání s rifampicinem v porovnání s podáváním samotného nintedanibu k poklesu expozice nintedanibu na 50,3 % vzhledem k AUC a na 60,3 % vzhledem k  $C_{\max}$ . Při společném podávání s nintedanibem mohou silné inhibitory P-gp (např. ketokonazol nebo erythromycin) zvýšit expozici nintedanibu. V takových případech je třeba pečlivě sledovat, zda pacienti nintedanib snášejí. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Vargatef (viz bod 4.2).

Potentní induktory P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Společné podávání s nintedanibem je třeba pečlivě zvážit.

### Enzymy cytochromu (CYP)

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

### Společné podávání s jinými léčivými přípravky

Společné podávání nintedanibu s docetaxelem ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) nezměnilo v relevantní míře farmakokinetiku ani jednoho léčivého přípravku.

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



## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Nintedanib může poškozovat lidský plod (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby se v době, kdy jsou léčeny přípravkem Vargatef, vyhnuly otěhotnění a aby používaly vysoce účinné metody antikoncepce při zahájení léčby, během léčby a ještě nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Vargatef. Nintedanib nemá významný vliv na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu (viz bod 5.2). Účinnost perorálně podávaných antikoncepčních přípravků může být snížena zvracením a/nebo průjmem či jinými stavy, které ovlivňují absorpci. Ženy, které užívají perorálně podávané antikoncepční přípravky a u nichž se zmíněné stavy objevily, je třeba poučit, aby používaly alternativní vysoce účinné antikoncepční prostředky.

### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Vargatef těhotným ženám nejsou k dispozici, ale předklinické studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu této léčivé látky (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že nintedanib může poškozovat také lidský plod, lze jej v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav vyžaduje léčbu. Těhotenský test je třeba provést minimálně před zahájením léčby přípravkem Vargatef. Pacientky je třeba poučit, aby v případě, že během léčby přípravkem Vargatef otěhotní, informovaly svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže pacientka v průběhu léčby přípravkem Vargatef otěhotní, musí být informována o potenciálním nebezpečí pro plod. Je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Vargatef.

### Kojení

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

### Fertilita

Předklinické zkoumání nepotvrdilo negativní vliv na mužskou fertilitu (viz bod 5.3). Údaje o potenciálních účincích nintedanibu na ženskou fertilitu ze studií s lidmi ani zvířaty nejsou k dispozici.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vargatef má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby byli v průběhu léčby přípravkem Vargatef při řízení a obsluze strojů opatrní.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti poskytnuté v bodech níže vycházejí z globální, dvojitě zaslepené randomizované pilotní fáze 3 studie 1199.13 (LUME-Lung 1), která porovnávala léčbu nintedanibem a docetaxelem oproti placebo a docetaxelu u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nebo rekurentním NSCLC po léčbě první linie a na základě údajů zjištěných po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku specifickými pro nintedanib byly průjem, zvýšené hodnoty jaterních enzymů (ALT s AST) a zvracení. Tabulka 3 poskytuje souhrn nežádoucích účinků dle třídy orgánových systémů. Informace k léčbě vybraných nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.4. Informace o vybraných nežádoucích účincích pozorovaných ve studii LUME-Lung 1 jsou popsány níže.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 3 shrnuje frekvence nežádoucích účinků léku, které byly nahlášeny v pivotním klinickém hodnocení LUME-Lung 1 u pacientů s NSCLC s histologicky potvrzeným adenokarcinomem (n = 320) nebo po uvedení přípravku na trh. K rozdělení nežádoucích účinků dle frekvence jsou použity následující termíny: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle snižující se závažnosti.

**Tabulka 3:** Souhrn nežádoucích účinků dle frekvenční kategorie

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100 &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Méně časté (<math>\geq 1/1000 &lt; 1/100</math>)</b>	<b>Není známo</b>
Infekce a infestace		Febrilní neutropenie, abscesy, sepse		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (včetně febrilní neutropenie)	Trombocytopenie		
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu, elektrolytová nerovnováha	Dehydratace, snížení tělesné hmotnosti		
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie	Bolest hlavy <sup>1)</sup>		
Srdeční poruchy			Infarkt myokardu (viz bod 4.4)	
Cévní poruchy	Krvácení <sup>1)</sup> (viz bod 4.4)	Venózní tromboembolie <sup>3)</sup> , hypertenze		Aneurysmata a arteriální disekce
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha		Perforace <sup>1)</sup> Pankreatitida <sup>2)</sup>	Kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), zvýšení alkalické fosfatázy (ALKP) v krvi	Hyperbilirubinemie, zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT)	Polékové poškození jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Mukozitida (včetně stomatitidy), vyrážka, alopecie <sup>1)</sup>	Pruritus		
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie <sup>1)</sup>	Renální selhání (viz bod 4.4)	

<sup>1)</sup> Frekvence v klinických studiích nebyla vyšší u pacientů léčených nintedanibem a docetaxelem v porovnání s placebem a docetaxelem.

- 2) U pacientů užívajících nintedanib k léčbě IPF a NSCLC byly hlášeny případy pankreatitidy. Většina těchto případů byla hlášena u pacientů v indikaci IPF.
- 3) Byly hlášeny případy plicní embolie.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Průjem*

Průjem se vyskytl u 43,4 % ( $\geq$  stupeň 3: 6,3 %) pacientů s adenokarcinomem v rameni s nintedanibem. Většina nežádoucích účinků se objevila v úzké časové souvislosti s podáním docetaxelu. U většiny pacientů průjem odezněl po přerušení léčby, nasazení léčby proti průjmu a snížení dávky nintedanibu.

Doporučená opatření a úpravy dávky v případě výskytu průjmu jsou uvedeny v bodě 4.4, respektive 4.2.

#### *Zvýšení hladin jaterních enzymů a hyperbilirubinemie*

Nežádoucí účinky související s játry se objevily u 42,8 % pacientů léčených nintedanibem. Přibližně jedna třetina těchto pacientů měla s játry spojené nežádoucí účinky stupně závažnosti  $\geq 3$ . U pacientů se zvýšenými jaterními testy bylo vhodným opatřením ověřené postupné snižování dávky a ukončení léčby bylo nutné pouze u 2,2 % pacientů. U většiny pacientů bylo zvýšení jaterních testů reverzibilní.

Informace ke zvláštním populacím, doporučeným opatřením a úpravám dávek v případě zvýšených hladin jaterních enzymů a bilirubinu jsou uvedeny v bodech 4.4, respektive 4.2.

#### *Neutropenie, febrilní neutropenie a sepse*

Sepse a febrilní neutropenie byly hlášeny jako následné komplikace neutropenie. Frekvence výskytu sepse (1,3 %) a febrilní neutropenie (7,5 %) byly při léčbě nintedanibem vyšší než v rameni s placebem. Je důležité, aby během léčby, obzvláště během kombinované léčby s docetaxelem, byl u pacientů sledován krevní obraz (viz bod 4.4).

#### *Krvácení*

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nezávažné a závažné příhody krvácení, z nichž některé vedly k úmrtí. Tyto příhody krvácení se objevily jak u pacientů, kteří užívali tak u těch, kteří neužívali antikoagulační nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení. Příhody krvácení v době po uvedení přípravku na trh zahrnují zejména orgány gastrointestinálního, respiračního a centrálního nervového systému, přičemž nejčastěji postižen bývá respirační systém (viz také bod 4.4).

#### *Perforace*

Na základě mechanismu účinku lze u pacientů léčených nintedanibem očekávat výskyt perforací. Podíl pacientů s gastrointestinální perforací však byl nízký.

#### *Periferní neuropatie*

Periferní neuropatie se objevuje také při léčbě docetaxelem. Periferní neuropatie byla hlášena u 16,5 % pacientů ve skupině s placebem a u 19,1 % pacientů v rameni s nintedanibem.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

*Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10*

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

## 4.9 Předávkování

Pro předávkování nintedanibem neexistuje specifické antidotum ani léčba. Nejvyšší jednorázová dávka nintedanibu podaná ve studiích fáze 1 bylo 450 mg jednou denně. U 2 pacientů navíc došlo k předávkování maximální dávkou 600 mg dvakrát denně (b.i.d.) po dobu až osmi dnů. Zjištěné nežádoucí příhody byly v souladu se známým bezpečnostním profilem nintedanibu, tedy zvýšené hladiny jaterních enzymů a gastrointestinální příznaky. U obou pacientů tyto nežádoucí účinky odezněly. V případě předávkování je třeba přerušit léčbu a zahájit odpovídající obecná podporná opatření.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX09.

#### Mechanismus účinku

Nintedanib je trojitý inhibitor angiokináz, který blokuje aktivitu kináz receptorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR 1-3), destičkového růstového faktoru (PDGFR  $\alpha$  a  $\beta$ ) a fibroblastového růstového faktoru (FGFR 1-3). Nintedanib se kompetitivně váže na vazebnou kapsu těchto receptorů pro adenosintrifosfát (ATP) a blokuje intracelulární signalizaci, která je zásadní pro proliferaci a přežití endoteliálních stejně jako perivaskulárních buněk (pericyty a buňky cévní hladké svaloviny). Dochází navíc k inhibici proteinové tyrosinkinázy podobné Fms (Flt)-3, proteinové tyrosinkinázy specifické pro lymfocyty (Lck) a proto-onkogenní proteinové tyrosinkinázy Src (Src).

#### Farmakodynamické účinky

Nádorová angiogeneze je klíčovým rysem, který přispívá k růstu nádorů, jejich progresi a tvorbě metastáz, přičemž k jejímu spuštění dochází převážně uvolněním proangiogenních faktorů vylučovaných nádorovou buňkou (např. VEGF a bFGF), jejichž úkolem je zajistit, aby endoteliální a perivaskulární buňky hostitele podporovaly dodávání kyslíku a živin cévním systémem hostitele. V předklinických modelech onemocnění nintedanib, použitý samostatně, účinně narušil tvorbu a udržování cévního systému nádoru, což vedlo k inhibici růstu a následně zastavení růstu nádoru. Obzvláště léčba xenograftů nádorů nintedanibem vedla k rychlému poklesu hustoty mikrocév v nádoru, poklesu pokrytí cév pericyty a poklesu perfuze nádoru.

Měření pomocí dynamické kontrastní magnetické rezonance (DCE-MRI) prokázala antiangiogenní účinek nintedanibu u lidí. Nebyl zřetelně závislý na dávce, avšak většina odpovědí byla zjištěna při dávce  $\geq 200$  mg. Logistická regrese odhalila statisticky významnou souvislost mezi antiangiogenním účinkem a expozicí nintedanibu. Účinky na DCE-MRI byly zřetelné 24-48 hodin po užití první dávky léčivého přípravku a při kontinuální léčbě po dobu několika týdnů přetrvávaly nebo došlo i k jejich nárůstu. Nebyla zjištěna korelace mezi DCE-MRI odpovědí a následným klinicky významným snížením velikosti cílové leze, avšak DCE-MRI odpověď byla spojená se stabilizací onemocnění.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Účinnost v pivotní studii fáze 3 LUME-Lung 1*

Účinnost a bezpečnost přípravku Vargatef byla zjišťována u 1314 dospělých pacientů s lokálně pokročilým, metastatickým nebo rekurentním NSCLC po jedné předchozí linii chemoterapie. „Lokálně rekurentní“ bylo definováno jako lokální rekurence nádoru bez metastáz při vstupu do klinického hodnocení. Do studie bylo zařazeno 658 pacientů (50,1 %) s adenokarcinomem, 555 pacientů (42,2 %) s dlaždicobuněčným karcinomem a 101 pacientů (7,7 %) s nádory s jinou histologií.

Pacienti byli randomizováni (1:1) k podávání nintedanibu 200 mg perorálně dvakrát denně v kombinaci se 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu intravenózně každých 21 dnů (n = 655) nebo placebo perorálně dvakrát denně v kombinaci se 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu každých 21 dnů (n = 659). Randomizace byla stratifikována dle výkonnostního indexu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 oproti 1), předléčby bevacizumabem (ano oproti ne), mozkové metastázy (ano oproti ne) a histologie nádoru (dlaždicová nebo jiná histologie).

Charakteristiky pacientů byly mezi oběma léčebnými rameny vyvážené jak v celé populaci, tak v podskupinách dle histologie. 72,7 % pacientů v celé populaci byli muži. Většina pacientů byla jiné než asijské rasy (81,6 %), medián věku byl 60,0 let, výchozí výkonnostní index ECOG byl 0 (28,6 %) nebo 1 (71,3 %); jeden pacient měl výchozí výkonnostní index ECOG 2. 5,8 % pacientů mělo při vstupu do klinického hodnocení stabilní mozkové metastázy a 3,8 % bylo po předchozí léčbě bevacizumabem. Stadium onemocnění pacientů zařazených do studie LUME-Lung 1 bylo určeno v době diagnózy za použití 6. nebo 7. vydání Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC). V celkové populaci bylo 16,0 % pacientů ve stadiu onemocnění < IIIB/IV, 22,4 % pacientů ve stadiu onemocnění IIIB a 61,6 % pacientů ve stadiu onemocnění IV. 9,2 % pacientů vstoupilo dle výchozího hodnocení do klinického hodnocení s lokálně rekurentním stadiem onemocnění. V celkové populaci bylo 15,8 % pacientů ve stadiu onemocnění < IIIB/IV, 15,2 % pacientů ve stadiu onemocnění IIIB a 69,0 % pacientů ve stadiu onemocnění IV.

5,8 % pacientů s adenokarcinomem vstoupilo dle výchozího hodnocení do klinického hodnocení s lokálně rekurentním stadiem onemocnění.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse onemocnění (progression-free survival, PFS) hodnocené nezávislou hodnotící komisí (independent review committee, IRC) u intent-to-treat (ITT) populace a testované histologicky. Celkové přežití (overall survival, OS) bylo hlavním sekundárním cílovým parametrem. Dalšími účinnostními cíli byla objektivní odpověď, kontrola onemocnění, změna velikosti nádoru a se zdravím spojená kvalita života.

Přidání nintedanibu k docetaxelu vedlo v celkové populaci ke statisticky významnému snížení rizika progresse nebo úmrtí stanoveného nezávislou posuzovací komisí o 21 % (poměr rizik (HR) 0,79; 95 % interval spolehlivosti (CI): 0,68-0,92; p = 0,0019). Tento výsledek byl potvrzen v následné analýze PFS (HR 0,85, 95 % CI: 0,75-0,96; p = 0,0070), ve které byly použity všechny případy zaznamenané v době závěrečné analýzy OS. Analýza celkového přežití v celkové populaci nedosáhla statistické významnosti (HR 0,94; 95% CI: 0,83-1,05).

Je třeba vzít v úvahu, že předem naplánované analýzy podle histologie prokázaly statisticky významný rozdíl v celkovém přežití mezi léčebnými rameny pouze u populace s adenokarcinomem (tabulka 4).

Jak je uvedeno v tabulce 4, přidání nintedanibu k docetaxelu vedlo v celkové populaci ke statisticky významnému snížení rizika progresse nebo úmrtí, a to o 23 % u populace s adenokarcinomem (HR 0,77; 95% CI: 0,62-0,96). U souvisejících cílů klinického hodnocení, jako je kontrola onemocnění a změna velikosti nádoru, došlo v souladu s tímto pozorováním k významnému zlepšení.

**Tabulka 4:** Výsledky účinnosti klinického hodnocení LUME-Lung 1 pro pacienty s histologicky potvrzeným adenokarcinomem

	Vargatef + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
<b>Přežití bez progresse onemocnění (PFS)* - primární analýza</b>		
Počet pacientů	277	285
Počet úmrtí nebo progresí (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Medián PFS [měsíce]	4,0	2,8
HR (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Hodnota p pro stratifikovaný log-rank test**	0,0193	
<b>Přežití bez progresse onemocnění (PFS)*** - následná analýza</b>		
Počet pacientů	322	336
Počet úmrtí nebo progresí (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Medián PFS [měsíce]	4,2	2,8
HR (95% CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Hodnota p pro stratifikovaný log-rank test**	0,0485	
Kontrola onemocnění [%]	60,2	44,0
Odds ratio (95% CI) <sup>+</sup>	1,93 (1,42; 2,64)	
hodnota p <sup>+</sup>	< 0,0001	
Objektivní odpověď [%]	4,7	3,6
Odds ratio (95% CI) <sup>+</sup>	1,32 (0,61; 2,93)	
hodnota p <sup>+</sup>	0,4770	
Zmenšení nádoru [%] <sup>o</sup>	-7,76	-0,97
hodnota p <sup>o</sup>	0,0002	
<b>Celkové přežití (OS)***</b>		
Počet pacientů	322	336
Počet úmrtí (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medián OS [měsíce]	12,6	10,3
HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Hodnota p pro stratifikovaný log-rank test*	0,0359	

HR: poměr rizik; CI: interval spolehlivosti

\* Primární analýza PFS na základě 713 zjištěných PFS příhod dle hodnocení IRC v celkové ITT populaci (332 příhod u pacientů s adenokarcinomem).

\*\* Stratifikováno podle výchozího indexu ECOG PS (0 oproti 1), mozkových metastáz ve výchozím období (ano oproti ne) a předchozí léčby bevacizumabem (ano oproti ne).

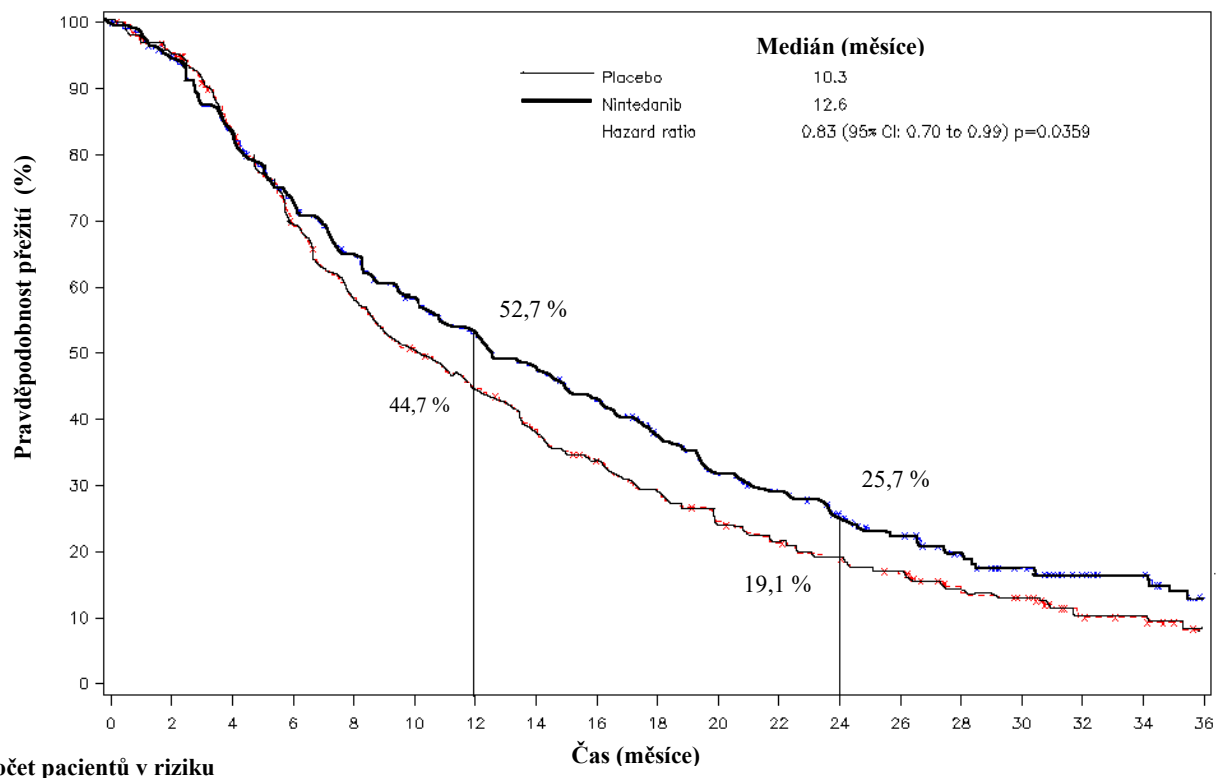
\*\*\* Analýza OS a následná analýza PFS provedená poté, co se v celkové ITT populaci vyskytlo 1121 případů úmrtí (535 příhod u pacientů s adenokarcinomem).

+ Odds ratio a hodnota p byly získány z logistického regresního modelu upraveného dle výchozího indexu ECOG (0 oproti 1).

- Upravený průměr nejlepší % změny od výchozího stavu a hodnota p vycházející z ANOVA modelu upraveného dle výchozího indexu ECOG PS (0 oproti 1), mozkových metastáz ve výchozím období (ano oproti ne) a předchozí léčby bevacizumabem (ano oproti ne).

U pacientů s adenokarcinomem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení OS ve prospěch léčby nintedanibem s docetaxelem se 17% snížením rizika úmrtí (HR 0,83, p = 0,0359) a mediánem zlepšení OS 2,3 měsíce (10,3 oproti 12,6 měsíce, obrázek 1).

**Obrázek 1:** Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s histologicky potvrzeným adenokarcinomem dle léčebné skupiny ve studii LUME-Lung 1



Počet pacientů v riziku

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
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

Předem definované hodnocení bylo provedeno u populace pacientů s adenokarcinomem, kteří vstoupili do klinického hodnocení s obzvláště špatnou prognózou léčby, konkrétně pacientů, u kterých došlo v průběhu nebo krátce po léčbě 1. linie, podané před vstupem do klinického hodnocení, k progresi. Do této populace patřili pacienti s adenokarcinomem, u kterých byla ve výchozím období identifikována progresie, a kteří vstoupili do klinického hodnocení méně než 9 měsíců od zahájení léčby první linie. Léčba těchto pacientů nintedanibem v kombinaci s docetaxelem snížila riziko úmrtí o 25 % v porovnání s placebem s docetaxelem (HR 0,75; 95% CI: 0,60-0,92; p = 0,0073). Medián OS se zlepšil o 3 měsíce (nintedanib: 10,9 měsíců; placebo: 7,9 měsíců). V post-hoc analýze pacientů s adenokarcinomem, kteří progredovali a vstoupili do klinického hodnocení  $\geq 9$  měsíců od zahájení první linie léčby, nedosáhl rozdíl statistické významnosti (HR pro OS: 0,89, 95% CI: 0,66-1,19).

Podíl pacientů s adenokarcinomem ve stadiu < IIIB/IV při diagnóze byl nízký a mezi léčebnými skupinami vyvážený (placebo: 54 pacientů (16, %); nintedanib: 50 pacientů, (15,5 %)). HR pro PFS a OS byl u těchto pacientů 1,24 (95% CI: 0,68, 2,28), respektive 1,09 (95% CI: 0,70, 1,70). Soubor byl

nicméně malý, nebyla přítomna žádná významná interakce a CI byl široký a zahrnoval HR pro OS celkové populace s adenokarcinomem.

#### Kvalita života

Léčba nintedanibem významně nezměnila dobu do zhoršení předdefinovaných příznaků kašle, dušnosti a bolesti, ale vedla k významnému zhoršení na škále příznaků průjmu. Celkový přínos léčby nintedanibem však neměl negativní vliv na kvalitu života hodnocenou pacienty.

#### Vliv na QT interval

QT/QTc byl měřen a analyzován ve specifickém klinickém hodnocení srovnávajícím monoterapii nintedanibem s monoterapií sunitinibem u pacientů s karcinomem ledvinové buňky. V tomto klinickém hodnocení neprodlužovaly jednotlivé perorální dávky 200 mg nintedanibu ani opakované perorální dávky 200 mg nintedanibu podávané dvakrát denně po dobu 15 dnů QTcF interval. Nebyla však provedena žádná důkladná studie QT intervalu s nintedanibem podávaným v kombinaci s docetaxelem.

#### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Nintedanib dosáhl maximálních plazmatických koncentrací přibližně 2-4 hodiny po perorálním podání měkkých želatinových tobolek ve stavu sytosti (rozpětí 0,5-8 hodin). Absolutní biologická dostupnost 100 mg dávky byla u zdravých dobrovolníků 4,69 % (90 % CI: 3,615-6,078). Absorpce a biologická dostupnost jsou sníženy účinky transportérů a významným metabolismem při prvním průchodu játry. Proporcionalita dávky byla prokázána zvýšením expozice nintedanibu (rozpětí dávek 50-450 mg jednou denně a 150-300 mg dvakrát denně). Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací bylo dosaženo nejdéle do týdne od podání dávky.

Po požití stravy se expozice nintedanibu zvýšila o přibližně 20 % v porovnání s podáním nalačno (CI: 95,3-152,5%) a absorpce byla zpožděna (medián  $t_{max}$  nalačno: 2,00 hod.; po jídle: 3,98 hod).

#### Distribuce

Nintedanib má nejméně dvoufázovou kinetiku. Po intravenózní infuzi byl zjištěn vysoký distribuční objem ( $V_{ss}$ : 1050 l, 45,0 % gCV).

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

#### Biotransformace

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

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře, přičemž hlavním enzymem byl CYP 3A4. V lidské studii absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) nebylo možné hlavní metabolit CYP dráhy v plazmě zjistit. *In vitro* představoval metabolismus závislý na CYP přibližně 5 % v porovnání s 25 % esterického štěpení.



Přestože je BIBF 1202 aktivní na cílových receptorech původní látky, v předklinických experimentech *in vivo* nebyla jeho účinnost prokázána.

### Eliminace

Celková plazmatická clearance po intravenózní infuzi byla vysoká (CL: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). V podobě nezměněné léčivé látky bylo během 48 hodin močí vyloučeno přibližně 0,05 % perorálně podané dávky (31,5 % gCV) a přibližně 1,4 % intravenózně podané dávky (24,2 % gCV); renální clearance byla 20 ml/min (32,6 % gCV). Hlavní cestou eliminace lékové radioaktivity po perorálním podání [<sup>14</sup>C] nintedanibu bylo vylučování stolicí a žlučí (93,4 % dávky, 2,61 % gCV). Renální vylučování přispívalo k celkové clearance jen v malé míře (0,649 % dávky, 26,3 % gCV). Celkové množství zjištěné látky (recovery) bylo považováno za úplné (více než 90 %) do 4 dnů po podání dávky. Terminální poločas nintedanibu byl mezi 10 a 15 hod. (gCV % přibližně 50 %).

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetiku nintedanibu lze považovat za lineární vzhledem k času (tedy údaje pro podání jednotlivých dávek lze extrapolovat na opakované dávky). Při opakovaném podání docházelo k akumulaci 1,04krát u  $C_{max}$  a 1,38krát u AUC. Minimální koncentrace nintedanibu zůstaly stabilní po dobu více než jednoho roku.

### Další informace o lékových interakcích

#### *Metabolismus*

Vzhledem k tomu, že nintedanib, BIBF 1202 ani glukuronid BIBF 1202 v předklinických studiích neinhibovaly ani neindukovaly CYP enzymy a nintedanib nebyl v relevantní míře metabolizován CYP enzymy, nepředpokládá se, že budou existovat lékové interakce mezi nintedanibem a substráty CYP, CYP inhibitory a CYP induktory.

#### *Transport*

Nintedanib je substrát P-gp. Informace o interakčním potenciálu nintedanibu s tímto transportérem jsou uvedeny v bodě 4.5. Bylo prokázáno, že nintedanib není *in vitro* substrátem ani inhibitorem OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, ani MRP-2. Nintedanib rovněž nebyl substrátem BCRP. *In vitro* byl pozorován pouze slabý inhibiční potenciál na OCT-1, BCRP a P-gp, což je považováno za klinicky málo významné. Totéž platí pro nintedanib jako substrát OCT-1.

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

V exploratorních analýzách farmakokinetiky nežádoucích příhod byla vyšší expozice nintedanibu spojena se zvýšenými hladinami jaterních enzymů, avšak ne s gastrointestinálními nežádoucími příhodami. Analýzy vztahu mezi PK a účinností nebyly pro klinické cíle studie provedeny. Logistická regrese odhalila statisticky významnou souvislost mezi expozicí nintedanibu a odpovědí na DCE-MRI.

### Populační analýza farmakokinetiky u zvláštních populací

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu byly podobné u zdravých dobrovolníků, onkologických pacientů a pacientů z cílové populace. Expozice nintedanibu nebyla ovlivněna pohlavím (korigováno dle tělesné hmotnosti), přítomností mírné či středně závažné poruchy funkce ledvin (odhadnuto na základě clearance kreatininu), přítomností jaterních metastáz, výkonnostním indexem ECOG, požíváním alkoholu ani genotypem P-gp.

Populační analýzy PK naznačily středně významný vliv na expozici nintedanibu v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a rase (viz níže). Vzhledem k velkým interindividuálním rozdílům v expozici zjištěným v klinické studii LUME-Lung 1 nejsou tyto účinky považovány za klinicky významné. Doporučuje se

však pečlivě sledovat pacienty s několika těmito rizikovými faktory (viz bod 4.4).

#### *Věk*

Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem.  $AUC_{\tau,ss}$  se u 45letého pacienta snížila o 16 % (5. percentil) a zvýšila o 13 % u 76letého pacienta (95. percentil) v porovnání s pacientem s mediánem věku 62 let. Věkové rozpětí pacientů v analýze bylo 29 až 85 let; přibližně 5 % populace bylo starších 75 let.

Studie u pediatrických populací nebyly provedeny.

#### *Tělesná hmotnost*

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

#### *Rasa*

Oproti bělochům byla průměrná populační expozice nintedanibu u pacientů z Číny, Tchaj-wanu a Indie o 33 - 50 % vyšší a u pacientů z Japonska o 16 % vyšší, zatímco u pacientů z Koreje o 16 - 22 % nižší (korigováno dle tělesné hmotnosti). Vzhledem k velkým interindividuálním rozdílům v expozici nejsou tyto účinky považovány za klinicky významné. Údaje od osob černé rasy byly velmi omezené, ale ve stejném rozpětí, jako u bělochů.

#### *Porucha funkce jater*

V dedikovaném klinickém hodnocení fáze I s jednorázovou dávkou a v porovnání se zdravými jedinci byla expozice nintedanibu dle  $C_{max}$  a  $AUC$  2,2krát vyšší u dobrovolníků s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A; 90% CI 1,3 – 3,7 u  $C_{max}$  a 1,2 – 3,8 u  $AUC$ ). U dobrovolníků se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) byla v porovnání se zdravými dobrovolníky expozice 7,6krát vyšší dle  $C_{max}$  (90% CI 4,4 – 13,2) a 8,7krát vyšší dle  $AUC$  (90% CI 5,7 – 13,1). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) nebyli studováni.

#### *Souběžná léčba s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky*

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla pacientkám s SSc-ILD podána jednorázová dávka kombinující 30  $\mu$ g ethinylestradiolu a 150  $\mu$ g levonorgestrelu, a to před podáním a po podání nintedanibu v dávce 150 mg dvakrát denně po dobu nejméně 10 dní. Upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) byl 117 % (108 % - 127 %;  $C_{max}$ ) a 101 % (93 % - 111 %;  $AUC_{0-tz}$ ) u ethinylestradiolu a 101 % (90 % - 113 %;  $C_{max}$ ) a 96 % (91 % - 102 %;  $AUC_{0-tz}$ ) u levonorgestrelu ( $n = 15$ ), což ukazuje, že souběžné podávání nintedanibu nemá významný účinek na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu.

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

#### Obecná toxikologie

Studie toxicity po podání jednorázové dávky potkanům a myším naznačily nízký potenciál nintedanibu k akutní toxicitě. V toxikologických studiích s opakovaným podáváním u potkanů byly nežádoucí účinky (např. ztluštění epifyzárních štěrbin, léze na řezácích) spojené s mechanismem účinku nintedanibu (tedy inhibice VEGFR-2). Tyto změny jsou známy i u jiných VEGFR-2 inhibitorů a mohou být považovány za skupinový účinek.

Ve studiích toxicity s jinými živočichy než hlodavci byl pozorován průjem a zvracení spojené se snížením příjmu potravy a ztrátou tělesné hmotnosti.

U potkanů, psů a opic druhu Cynomolgus nebyl zjištěn nárůst hladin jaterních enzymů. Mírné zvýšení hladin jaterních enzymů, které nebylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky, jako je průjem, bylo zjištěno pouze u opic druhu Rhesus.

#### Reprodukční toxicita

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

U potkanů byly embryofetální úmrtnost a teratogenní účinky pozorovány při expozicích nižších než je expozice lidí při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD) 200 mg b.i.d. Při subterapeutických hladinách expozice byly rovněž zaznamenány účinky na vývoj axiálního skeletu a na vývoj velkých cév.

U králíků byly při expozici přibližně 8krát vyšší než při MRHD pozorovány účinky na embryofetální úmrtnost. Při expozici přibližně 4krát vyšší než při MRHD byly pozorovány teratogenní účinky na aortické oblouky v kombinaci s účinky na srdce a urogenitální ústrojí, a při expozici přibližně 3krát vyšší než při MRHD účinky na embryofetální vývoj axiálního skeletu.

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

Studie genotoxicity nenaznačily žádný mutagenní potenciál nintedanibu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Triacylglyceroly se středním řetězcem

Tvrký tuk

Sójový lecithin (E 322)

#### Tobolka

Želatina

Glycerol 85%

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

#### Potiskový inkoust

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistry, každý obsahuje 10 tobolek.

#### Vargatef 100 mg měkké tobolky

Velikosti balení: 60 nebo 120 tobolek nebo vícenásobné balení se 120 (2 x 60) tobolekami (2 krabičky, každá se 60 tobolekami, zabalenými v plastové fólii).

#### Vargatef 150 mg měkké tobolky

Velikost balení: 60 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pokud dojde ke kontaktu s obsahem tobolky, je nutné si okamžitě umýt ruce velkým množstvím vody (viz bod 4.2).

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

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

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

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

#### Vargatef 100 mg měkké tobolky

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

#### Vargatef 150 mg měkké tobolky

EU/1/14/954/004

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

Datum první registrace: 21. listopadu 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10/2021

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