

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas

Nintedanib Accord 150 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas

Katra mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 100 mg nintedaniba (nintedanibum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 100 mg mīkstā kapsula satur 1,2 mg sojas lecīna.

Nintedanib Accord 150 mg mīkstās kapsulas

Katra mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 150 mg nintedaniba (nintedanibum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 150 mg mīkstā kapsula satur 1,8 mg sojas lecīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula (kapsula).

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas

Aptuveni 16 mm, oranži-dzeltenas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstās želatīna kapsulas ar apdruku "JF1" melnā krāsā, kapsulas satur spilgti zaļi-dzeltenas līdz gaiši dzeltenas krāsas suspensiju.

Nintedanib Accord 150 mg mīkstās kapsulas

Aptuveni 18 mm, brūnas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstās želatīna kapsulas ar apdruku "JF2" melnā krāsā, kas satur spilgti zaļi-dzeltenas līdz gaiši dzeltenas krāsas suspensiju.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nintedanib Accord ir paredzēts pieaugušo pacientu ar idiopātisku pulmonālu fibrozi (IPF) ārstēšanai.

Nintedanib Accord ir arī paredzēts pieaugušo pacientu ar citām hroniskām fibrozējošām intersticiālām plaušu slimībām (*interstitial lung diseases* ILD) ar progresējošu fenotipu ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nintedanib Accord ir paredzēts pieaugušo pacientu ar sistēmisko sklerozi, kas saistīta ar intersticiālu plaušu slimību (*systemic sclerosis associated interstitial lung disease* SSc-ILD), ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam ar pieredzi to slimību ārstēšanā, kurām Nintedanib Accord ir apstiprināts.

Devas

Ieteicamā nintedaniba deva ir 150 mg divas reizes dienā, ko lieto ar aptuveni 12 stundu intervālu. Devu 100 mg divas reizes dienā ieteicams lietot tikai tiem pacientiem, kuriem ir devas 150 mg divas reizes dienā nepanesība.

Ja deva ir izlaista, lietošanu atsāk nākamajā plānotajā ieteicamās devas lietošanas reizē. Ja deva ir izlaista, pacients nedrīkst lietot papildu devu. Nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo dienas devu 300 mg.

Devas pielāgošana

Papildus simptomātiskai ārstēšanai (ja nepieciešams) ar Nintedanib Accord lietošanu saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu) var būt jāsamazina deva vai uz laiku jāpārtrauc Nintedanib Accord lietošana līdz brīdim, kad konkrētās nevēlamās blakusparādības samazinās līdz līmenim, kas ļauj turpināt terapiju. Nintedanib Accord terapiju var atsākt ar pilnu devu (150 mg divas reizes dienā) vai samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā). Ja pacientam ir devas 100 mg divas reizes dienā nepanesība, Nintedanib Accord terapija ir jāpārtrauc.

Ja, neskatoties uz atbilstošu simptomātisku ārstēšanu (tai skaitā pretvemšanas terapiju), pacientam nepāriet caureja, slikta dūša un/vai vemšana, var būt nepieciešams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu. Ārstēšanu var atsākt ar samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā) vai pilnu devu (150 mg divas reizes dienā). Ja, neskatoties uz simptomātisku ārstēšanu, saglabājas smaga caureja, slikta dūša un/vai vemšana, Nintedanib Accord terapija ir jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja lietošana tiek pārtraukta sakarā ar to, ka aspartātaminotransferāzes (ASAT) vai alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis > 3x reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR), pēc tam, kad ir atjaunojušies sākotnējie transamināžu līmeņi, ārstēšanu ar Nintedanib Accord drīkst atsākt ar samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā), to vēlāk palielinot līdz pilnajai devai (150 mg divas reizes dienā) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Nintedanib Accord drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem kopumā nenovēroja atšķirīgu drošumu un efektivitāti. *A-priori* devas pielāgošana atkarībā no pacienta vecuma nav nepieciešama. Lai kontrolētu nevēlamās blakusparādības, ≥ 75 gadus veciem pacientiem, visticamāk, var būt jāsamazina deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Sākmudevas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Nintedaniba drošums, efektivitāte un farmakokinētika nav pētīti pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ieteicamā Nintedanib Accord deva ir 100 mg divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu intervālu. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ir jāapsver ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana, lai nodrošinātu nevēlamu blakusparādību ārstēšanu. Nintedanib Accord drošums un efektivitāte nav pētīti pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas klasificēti kā B un C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas. Pacientiem ar vidēji smagiem (*Child Pugh B*) un smagiem (*Child Pugh C*) aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar Nintedanib Accord nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Nintedanib Accord ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jālieto ēšanas laikā, norijot veselas un uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst košļāt. Kapsulu nedrīkst atvērt vai sasmalcināt (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Paaugstināta jutība pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Caureja

Klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) visbiežāk ziņotā ar kuņģa un zarnu traktu saistītā nevēlamā blakusparādība bija caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumam pacientu šī nevēlamā blakusparādība izpaudās viegli līdz vidēji smagi un radās ārstēšanas pirmajos 3 mēnešos.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par nopietniem caurejas gadījumiem, kas izraisīja dehidratāciju un elektrolītu līdzsvara traucējumus. Pacienti jāārstē, parādoties pirmajām pazīmēm, nodrošinot pietiekamu hidratāciju un lietojot atbilstošus pretcaurejas līdzekļus, piemēram, loperamīdu, un var būt nepieciešams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt terapiju. Ārstēšanu ar nintedanibu var atsākt ar samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā) vai pilno devu (150 mg divas reizes dienā). Ja, neskatoties uz simptomātisku ārstēšanu, smaga caureja nepāriet, nintedaniba terapija ir jāpārtrauc.

Slikta dūša un vemšana

Slikta dūša un vemšana bija bieži ziņotās kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumam pacientu slikta dūša un vemšana bija viegla vai vidēji smaga. Klīniskajos pētījumos sliktas dūšas dēļ nintedaniba lietošanu pārtrauca līdz 2,1% pacientu, un vemšanas dēļ nintedaniba lietošanu pārtrauca līdz 1,4% pacientu.

Ja, neskatoties uz atbilstošu simptomātisku ārstēšanu (tai skaitā pretvemšanas terapiju), simptomi nepāriet, var būt nepieciešams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu. Ārstēšanu var atsākt ar samazinātu devu vai pilno devu (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas pielāgošana"). Nepārejošu smagu simptomu gadījumā nintedaniba terapija ir jāpārtrauc.

Aknu darbība

Nintedaniba drošums un efektivitāte nav pētīti pacientiem ar vidēji smagiem (*Child Pugh B*) vai smagiem (*Child Pugh C*) aknu darbības traucējumiem. Tāpēc šādiem pacientiem nintedaniba terapija nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz pastiprināto iedarbību, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) var būt augstāks nevēlamo blakusparādību risks. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ir jālieto mazāka nintedaniba deva (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nintedaniba terapijas laikā novēroti zāļu izraisīti aknu bojājumu gadījumi, tai skaitā smagi aknu bojājumu gadījumi ar letālu iznākumu. Vairums aknu bojājumu radās ārstēšanas pirmo trīs mēnešu laikā. Tāpēc aknu transamināžu un bilirubīna līmenis ir jāpārbauda pirms ārstēšanas ar nintedanibu uzsākšanas un pirmā mēneša laikā. Pēc tam pacienti ir regulāri jākontrolē nākamā divu ārstēšanas mēnešu laikā un periodiski pēc tam, piem., katra pacienta apmeklējuma laikā vai atkarībā no klīniskām indikācijām.

Aknu enzīmu līmeņa (ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes (SF) līmeņa asinīs, gamma glutamīltransferāzes (GGT), skatīt 4.8. apakšpunktu) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās pēc devas samazināšanas vai devas lietošanas pārtraukšanas vairumā gadījumu bija atgriezeniska. Ja

transamināžu (ASAT vai ALAT) līmenis paaugstinās > 3x NAR, ir ieteicams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt nintedaniba terapiju, un pacients ir rūpīgi jānovēro. Kad ir atjaunojušies transamināžu līmeņa sākotnējie rādītāji, ārstēšanu ar nintedanibu var atsākt ar pilnu devu (150 mg divas reizes dienā) vai samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā), pēc tam to palielinot līdz pilnajai devai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja jebkuru aknu rādītāju paaugstināšanās ir saistīta ar klīniskām aknu bojājumu pazīmēm vai simptomiem (piem., dzelti), ārstēšana ar nintedanibu ir pilnīgi jāpārtrauc. Ir jāizpēta citi aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanās cēloņi.

Pacientiem ar mazu ķermeņa masu (< 65 kg), Āzijas izcelsmes pacientiem un sievietēm ir augstāks aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās risks. Nintedaniba iedarbība, palielinoties pacienta vecumam, palielinājās lineāri, kas var izraisīt augstāku aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientus ar šiem riska faktoriem ieteicams rūpīgi kontrolēt.

Nieru darbība

Lietojot nintedanibu, ziņots par nieru darbības traucējumiem/nieru mazspējas gadījumiem, atsevišķos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nintedaniba terapijas laikā pacienti ir jākontrolē, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ar nieru darbības traucējumu/nieru mazspējas riska faktoriem. Nieru darbības traucējumu/nieru mazspējas gadījumā jāapsver terapijas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas pielāgošana").

Asiņošana

Vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptora (*Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR*) inhibīcija var būt saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku.

Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar zināmu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar iedzimtu noslieci uz asiņošanu, kā arī pacienti, kuri saņēma pilnas devas antikoagulantu terapiju. Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par mazāk būtiskiem un nopietniem asiņošanas gadījumiem, daži no kuriem bija letāli (tai skaitā pacientiem, kuri saņem vai nesaņem antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas var izraisīt asiņošanu). Šī iemesla dēļ šādus pacientus drīkst ārstēt ar nintedanibu tikai tad, ja paredzamais ieguvums ir lielāks nekā iespējama risks.

Arteriālas trombembolijas gadījumi

No klīniskajiem pētījumiem bija izslēgti pacienti ar nesenu miokarda infarktu vai insultu anamnēzē. Klīniskajos pētījumos retāk tika ziņots par arteriālas trombembolijas gadījumiem (2,5% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,7% placebo grupā INPULSIS pētījumos; 0,9% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,9% placebo grupā INBUILD pētījumā; 0,7% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,7% placebo grupā SENCIS pētījumā). INPULSIS pētījumos nintedaniba grupā lielākam pacientu īpatsvaram novēroja miokarda infarktu (1,6%), salīdzinot ar placebo grupu (0,5%), turpretim par išēmisko sirds slimību liecinošo nevēlamo blakusparādību sastopamība nintedaniba un placebo grupā bija līdzīga. INBUILD pētījumā tika ziņots par retiemi miokarda infarkta gadījumiem: 0,9% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,9% placebo grupā. SENCIS pētījumā miokarda infarkts tika novērots reti placebo grupā (0,7%) un netika novērots nintedaniba grupā. Ārstējot pacientus ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku, tai skaitā koronāro sirds slimību, ir jāievēro piesardzība. Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem rodas akūtas miokarda išēmijas pazīmes vai simptomi.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms nintedaniba terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Venoza trombembolija

Klīniskajos pētījumos ar nintedanibu ārstētiem pacientiem nenovēroja paaugstinātu venozās trombembolijas risku. Ņemot vērā nintedaniba darbības mehānismu, pacientiem var būt augstāks trombembolisku notikumu risks.

Kuņģa un zarnu trakta perforācijas un išēmisks kolīts

Klīniskajos pētījumos perforāciju biežums bija līdz 0,3% abās ārstēšanas grupās. Ņemot vērā nintedaniba darbības mehānismu, pacientiem var būt augstāks kuņģa un zarnu trakta perforāciju risks. Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par kuņģa un zarnu trakta perforācijas

gadījumos un išēmiska kolīta gadījumos, no kuriem daži bija letāli. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus, kuriem iepriekš bija vēdera dobuma operācijas, peptiska čūla anamnēzē, divertikuloze vai kuri vienlaicīgi saņēma kortikosteroīdus vai NPL. Nintedaniba terapiju drīkst uzsākt tikai vismaz 4 nedēļas pēc vēdera dobuma operācijas. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa un zarnu trakta perforācija vai išēmisks kolīts, nintedaniba terapija pilnīgi jāpārtrauc. Izņēmuma gadījumos nintedaniba lietošanu var atsākt pēc išēmiskā kolīta pilnīgas izžušanas un rūpīgas pacienta stāvokļa un citu riska faktoru novērtēšanas.

Nefrotiska proteinūrija un trombotiska mikroangiopātija

Pēcregistrācijas periodā ziņots par ļoti retiem nefrotiskas proteinūrijas gadījumiem ar nieru darbības traucējumiem un bez tiem. Atsevišķos gadījumos histoloģiskā atradne atbilda glomerulārai mikroangiopātijai ar vai bez trombu veidošanās nieru asinsvados. Pēc nintedaniba lietošanas pārtraukšanas simptomi izzuda, bet dažos gadījumos novēroja reziduālu proteinūriju. Pacientiem, kuriem rodas nefrotiskā sindroma pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

VEGF inhibitori bija saistīti ar trombotisku mikroangiopātiju (TMA), ieskaitot ļoti retus gadījumus, kas ziņoti par nintedanibu. Ja pacientam, kurš saņem nintedanibu, novēro laboratorisku vai klīnisku atradi, kas saistīta ar TMA, ārstēšana ar nintedanibu jāpārtrauc un jāveic rūpīga TMA novērtēšana.

Hipertensija

Nintedaniba lietošana var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos. Periodiski un atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē sistēmiskais asinsspiediens.

Pulmonāla hipertensija

Dati par nintedaniba lietošanu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju ir ierobežoti.

Pacienti ar nozīmīgu pulmonālo hipertensiju (sirds indekss ≤ 2 l/min/m² vai epoprostenols/treprostīnīls parenterāli, vai nozīmīga sirds labās puses mazspēja) tika izslēgti no INBUILD un SENCIS pētījumiem.

Pacientus ar smagu pulmonālo hipertensiju nedrīkst ārstēt ar nintedanibu. Pacientiem ar vieglu un vidēji smagu pulmonālu hipertensiju ieteicama rūpīga kontrole.

Brūču dzīšanas komplikācijas

Klīniskajos pētījumos netika novērots lielāks brūču dzīšanas traucējumu biežums. Ņemot vērā nintedaniba iedarbības mehānismu, tas var kavēt brūču dzīšanu. Speciāli pētījumi par nintedaniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Tāpēc nintedaniba terapija jāuzsāk vai, perioperatīvas pārtraukšanas gadījumā, jāatsāk tikai, pamatojoties uz klīnisku atzinumu par pietiekamu brūču dzīšanu.

Vienlaicīga lietošana ar pifrenidonu

Nintedaniba un pifrenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar IPF. Pamatojoties uz šiem pētījuma rezultātiem, nav pierādījumu par nozīmīgu farmakokinētisku zāļu savstarpējo mijiedarbību kombinētas nintedaniba un pifrenidona terapijas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ņemot vērā abu zāļu drošuma profilu līdzību, var sagaidīt nevēlamu blakusparādību summēšanos, ieskaitot kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības un aknu darbības traucējumus. Pifrenidona vienlaicīgās lietošanas ieguvuma un riska attiecība nav pierādīta.

Ietekme uz QT intervālu

Klīnisko pētījumu programmā netika iegūti pierādījumi, ka nintedanibs pagarina QT intervālu (5.1. apakšpunkts). Tā kā ir zināms, ka daži citi tirozīnkināzes inhibitori ietekmē QT intervālu, ir jāievēro piesardzība, lietojot nintedanibu pacientiem, kuriem ir iespējama QTc intervāla pagarināšanās.

Alerģiska reakcija

Ir zināms, ka sojas izstrādājumu lietošana uzturā personām ar alerģiju pret soju izraisa alerģiskas reakcijas, tai skaitā smagu anafilaksi. Pacientiem ar zināmu alerģiju pret zemesriekstu proteīnu ir paaugstināts smagu reakciju uz sojas izstrādājumiem risks.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

P-glikoproteīns (P-gp)

Nintedanibs ir P-gp substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Speciālā zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā lietošana kopā ar spēcīgu P-gp inhibitoru ketokonazolu palielināja nintedaniba iedarbību 1,61 reizi, pamatojoties uz AUC, un 1,83 reizes, pamatojoties uz C_{max} . Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā ar spēcīgu P-gp induktoru rifampicīnu, nintedaniba iedarbība samazinājās līdz 50,3%, pamatojoties uz AUC, un līdz 60,3%, pamatojoties uz C_{max} , lietojot kopā ar rifampicīnu, salīdzinot ar nintedaniba monoterapiju. Lietojot vienlaicīgi ar nintedanibu, spēcīgi P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols, eritromicīns vai ciklosporīns) var palielināt nintedaniba iedarbību. Tādos gadījumos pacienti ir rūpīgi jākontrolē, lai noteiktu nintedaniba panesamību. Nevēlamo blakusparādību kontrolēšanai var būt nepieciešama nintedaniba terapijas pārtraukšana, devas samazināšana vai nintedaniba terapijas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Spēcīgi P-gp induktori (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns un asinszāle) var samazināt nintedaniba iedarbību. Ir jāapsver iespēja izvēlēties citas vienlaicīgi lietojamās zāles bez P-gp indukcijas potenciāla vai ar minimālu P-gp indukcijas potenciālu.

Citohroma (CYP) enzīmi

CYP ceļi bija tikai neliela nintedaniba biotransformācijas daļa. Preklīniskajos pētījumos nintedanibs un tā metabolīti, brīvās skābes daļa BIBF 1202 un tās glikuronīds BIBF 1202 neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc zāļu savstarpējās mijiedarbības iespējamība ar nintedanibu, pamatojoties uz CYP metabolismu, tiek uzskatīta par zemu.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Nintedaniba vienlaicīga lietošana ar iekšķīgi lietojamiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem nozīmīgi neietekmēja iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nintedaniba vienlaicīga lietošana ar bosentānu nemainīja nintedaniba farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Nintedanibs var kaitēt cilvēka auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izsargāties no grūtniecības nintedaniba terapijas laikā un izmantot augsti efektīvas kontracepcijas metodes, uzsākot nintedaniba lietošanu, terapijas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc nintedaniba pēdējās devas. Nintedanibs būtiski neietekmē etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti var mazināt vemšana un/vai caureja, kā arī citi stāvokļi, kas var ietekmēt šo līdzekļu uzsūkšanos. Sievietēm, kuras lieto iekšķīgi lietojamus hormonālos kontracepcijas līdzekļus un kurām rodas šādi stāvokļi, jāiesaka papildus izmantot citu augsti efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Informācija par nintedaniba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejama, bet preklīniskie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda šīs aktīvās vielas reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nintedanibs var kaitēt arī cilvēka auglim, to nedrīkst lietot grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu) un pirms ārstēšanas ar nintedanibu un tās laikā jāveic grūtniecības tests, ja nepieciešams.

Pacientēm jāiesaka informēt savu ārstu vai farmaceitu, ja nintedaniba terapijas laikā iestājas grūtniecība.

Ja nintedaniba lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, terapija jāpārtrauc un jānovērtē iespējamais risks auglim.

Barošana ar krūti

Informācijas par nintedaniba un tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav. Preklīniskie pētījumi liecina, ka neliels nintedaniba un tā metabolītu daudzums ($\leq 0,5\%$ no lietotās devas) izdalījās žurku mātišu pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar nintedanibu bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pamatojoties uz preklīniskiem pētījumiem, nav iegūti pierādījumi par vīriešu fertilitātes traucējumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Subhroniskas un hroniskas toksicitātes pētījumos nav iegūti pierādījumi par nelabvēlīgu ietekmi uz žurku mātišu fertilitāti sistēmiskās iedarbības līmenī, kurš ir pielīdzināms līmenim, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MIDC) 150 mg divas reizes dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nintedanib Accord maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka būt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus Nintedanib Accord terapijas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar nintedaniba lietošanu bija caureja, slikta dūša un vemšana, sāpes vēderā, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās un aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās.

Informāciju par atsevišķu nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir sniegts zāļu nevēlamo blakusparādību (*adverse drug reactions*, ADR) kopsavilkums pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakus parādību kopsavilkums pēc biežuma kategorijas

Biežums			
Orgānu sistēmu klasifikācija vēlamais termins	Idiopātiska pulmonāla fibroze	Citas hroniskas fibrozējošas ILD ar progresējošu fenotipu	Sistēmiska skleroze, kas saistīta ar intersticiālu plaušu slimību
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Trombocitopēnija	Retāk	Retāk	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ķermeņa masas samazināšanās	Bieži	Bieži	Bieži
Samazināta ēstgriba	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Dehidratācija	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi			
Miokarda infarkts	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Bieži	Bieži	Bieži
Hipertensija	Retāk	Bieži	Bieži
Aneirismas un artēriju disekcijas	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vemšana	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pankreatīts	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Kolīts	Retāk	Retāk	Retāk
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Zāļu izraisīts aknu bojājums	Retāk	Bieži	Retāk
Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis	Bieži	Bieži	Bieži
Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmenis	Bieži	Bieži	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes (SF) līmenis asinīs	Retāk	Bieži	Bieži
Ādas un ze mēdas audu bojājumi			
Izsitumi	Bieži	Bieži	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk	Retāk
Alopēcija	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Nieru mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Nav zināmi	Nav zināmi	Retāk
Proteinūrija	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes	Bieži	Bieži	Bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja

Klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) caureja bija visbiežāk ziņotā kuņģa un zarnu trakta blakusparādība. Vairumam pacientu blakusparādība bija viegla līdz vidēji smaga. Vairāk nekā divas trešdaļas pacientu, kuriem radās caureja, par tās sākšanos ziņoja jau ārstēšanas pirmo trīs mēnešu laikā. Vairumam pacientu lietoja pretcaurejas terapiju, samazināja devu vai uz laiku pārtrauca ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ziņoto caurejas gadījumu apkopojums uzskaitīts 2. tabulā.

2. tabula. Caureja klīniskajos pētījumos 52 nedēļu laikā

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanibs	Placebo	Nintedanibs	Placebo	Nintedanibs
Caureja	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Smaga caureja	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Caureja, kuras dēļ samazināja nintedaniba devu	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Caureja, kuras dēļ pārtrauca nintedaniba lietošanu	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji

INPULSIS pētījumos par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu) ziņoja 13,6% ar nintedanibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2,6% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. INBUILD pētījumā par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos ziņoja 22,6% ar nintedanibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 5,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. SENSCIS pētījumā par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos ziņoja 13,2% ar nintedanibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,1% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. Aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās bija atgriezeniska un nebija saistīta ar aknu slimības klīniskām izpausmēm.

Papildu informāciju par īpašām pacientu grupām, ieteicamajiem pasākumiem un devas pielāgošanu caurejas un paaugstinātu aknu enzīmu rādītāju gadījumā skatīt attiecīgi 4.4. un 4.2. apakšpunktā.

Asiņošana

Klīniskajos pētījumos asiņošanas biežums pacientiem, kurus ārstēja ar nintedanibu, bija nedaudz lielāks nekā placebo grupā vai līdzīgs abās ārstēšanas grupās (10,3% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 7,8% placebo grupā INPULSIS pētījumos; 11,1% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 12,7% placebo grupā INBUILD pētījumā; 11,1% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 8,3% placebo grupā SENSCIS pētījumā). Visbiežāk ziņotā ar asiņošanu saistītā blakusparādība bija nebūtiska deguna asiņošana. Nopietnu asiņošanas epizožu biežums abās ārstēšanas grupās bija neliels (1,3% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 1,4% placebo grupā INPULSIS pētījumos; 0,9% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 1,5% placebo grupā INBUILD pētījumā; 1,4% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,7% placebo grupā SENSCIS pētījumā).

Pēcreģistrācijas periodā saņemtie ziņojumi par asiņošanu ietver, bet neaprobežojas ar asiņošanu kuņģa un zarnu traktā, elpošanas un centrālajā nervu sistēmā, bet visbiežāk asiņošana novērota kuņģa un zarnu traktā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Proteinūrija

Klīniskajos pētījumos proteinūrijas biežums pacientiem bija neliels un līdzīgs abās ārstēšanās grupās (0,8% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,5% placebo grupā INPULSIS pētījumos; 1,5% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 1,8% placebo grupā INBUILD pētījumā; 1,0% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,0% placebo grupā SENSCIS pētījumā). Par nefrotisko sindromu klīniskajos pētījumos neziņoja. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ļoti retiem nefrotiskas proteinūrijas

gadījumiem ar nieru darbības traucējumiem vai bez tiem. Atsevišķos gadījumos histoloģiskā atrade atbilda glomerulārai mikroangiopātijai ar vai bez trombu veidošanos nieru asinsvados. Pēc nintedaniba lietošanas pārtraukšanas simptomi izzuda, bet dažos gadījumos novēroja reziduālu proteinūriju. Pacientiem, kuriem rodas nefrotiskā sindroma pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nintedaniba pārdozēšanas gadījumā nav speciāla antidota vai terapijas. Diviem pacientiem onkoloģijas programmā pārdozēja maksimāli 600 mg divas reizes dienā līdz 8 dienām. Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda zināmajam nintedaniba drošuma profilam, tas ir, paaugstināts aknu enzīmu līmenis un kuņģa un zarnu trakta simptomi. Abi pacienti atveseļojās no šīm nevēlamajām blakusparādībām. INPULSIS pētījumos vienam pacientam netīši kopumā 21 dienu ilgi tika lietota deva 600 mg dienā. Attīstījās viena nebūtiska nevēlama blakusparādība (nazofaringīts), kas nepareizās devas lietošanas laikā izzuda, nerodoties citām ziņotajām blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX09

Darbības mehānisms

Nintedanibs ir mazmolekulārs tirozīnkināzes receptoru, tai skaitā trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) α un β , fibroblastu augšanas faktora (FGFR) receptoru 1-3 un VEGFR 1-3 inhibitors. Turklāt nintedanibs inhibē Lck (limfocītu specifiskā tirozīnproteīnkināze), Lyn (tirozīnproteīnkināze lyn), Src (protoonkogēna tirozīnproteīnkināze src) un CSF1R (koloniju stimulējošā faktora 1 receptora) kināzes. Nintedanibs konkurējoši saistās ar šo kināžu adenozintrifosfāta (ATF) saistīšanās vietu un bloķē intracelulāro signālu kaskādes, kas iesaistītas fibrotisku audu remodelācijas patoģenēzē intersticiālu plaušu slimību gadījumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vitro pētījumos, izmantojot cilvēka šūnas, ir pierādīts, ka nintedanibs inhibē procesus, kas, domājams, ir iesaistīti fibrozes patoģenēzes izraisīšanā, profibrotisko mediatoru atbrīvošanā no perifēro asiņu monocitiskajām šūnām un makrofāgu polarizācijā par alternatīvi aktivizētiem makrofāgiem. Ir pierādīts, ka nintedanibs inhibē fundamentālos procesus orgānu fibrozē, fibroblastu proliferāciju un migrāciju, kā arī transformāciju aktīvo miofibroblastu fenotipā un ārpusšūnu matricas sekrēcijā. Pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot vairākus IPF, SSc/SSc-ILD, ar reimatoīdo artrītu saistītu (RA)-ILD un citu orgānu fibrozes modeļus, nintedanibam novērota pretiekaisuma un antifibrotiska iedarbība plaušās, ādā, sirdī, nierēs un aknās. Nintedanibs ietekmēja arī asinsvadus. Tas samazināja dermālo mikrovaskulāro endotēlija šūnu apoptozi un mazināja plaušu asinsvadu remodelāciju, samazinot asinsvadu gludo muskuļu šūnu proliferāciju, plaušu asinsvadu sienīņu biežumu un noslēgto plaušu asinsvadu procentuālo īpatsvaru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

Nintedaniba klīniskā efektivitāte ir pētīta pacientiem ar IPF divos 3. fāzes, randomizētos,

dubultaklos, placebo kontrolētos, identiska plānojuma pētījumos (INPULSIS-1 (1199.32) un INPULSIS-2 (1199.34)). Pacienti ar sākotnējo prognozēto FVC < 50% vai sākotnējo prognozēto pēc hemoglobīna korigēto CO difūzijas kapacitāti < 30% tika izslēgti no pētījumiem. Pacienti tika randomizēti attiecībā 3:2, lai saņemtu ārstēšanu ar 150 mg nintedanibu vai placebo divas reizes dienā 52 nedēļas.

Primārais mērķa kritērijs bija forsētās vitālās kapacitātes (FVC) ikgadējās samazināšanās rādītājs. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija *Saint George* respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita izmaiņas pēc 52. nedēļām salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju un laiks līdz pirmajam akūtajam IPF paasinājumam.

FVC ikgadējā samazināšanās

FVC ikgadējā samazināšanās (mililitros) bija ievērojami mazāka pacientiem, kuri lietoja nintedanibu, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem. Ārstēšanas efektivitāte abos pētījumos bija līdzīga. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 3. tabulā.

3. tabula. FVC ikgadējā samazināšanās (ml) INPULSIS-1, INPULSIS-2 pētījumā un apvienotie abu pētījumu dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Salīdzinājums ar placebo						
Atšķirība ¹		125,3		93,7		109,9

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
95% TI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p vērtība		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

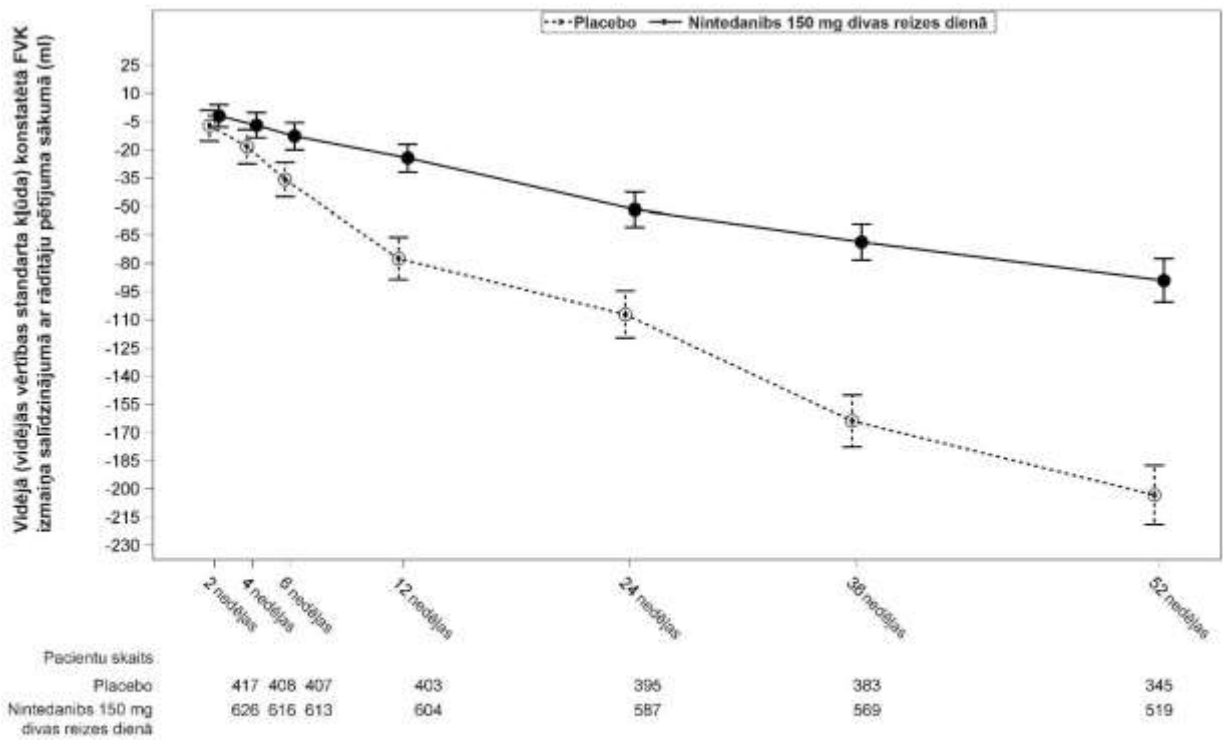
¹ aprēķināts, pamatojoties uz izlases koeficientu regresijas modeli.

TI: ticamības intervāls.

Sensitivitātes analīzē, kurā tika pieņemts, ka pacientiem ar trūkstošiem datiem 52. nedēļā FVC samazināšanās pēc pēdējās novērotās vērtības ir tāda pati kā visiem placebo grupas pacientiem, koriģētā ikgadējā rādītāja samazināšanās atšķirība starp nintedanibu un placebo bija 113,9 ml gadā (95% TI 69,2; 158,5) INPULSIS-1 pētījumā un 83,3 ml gadā (95% TI 37,6; 129,0) INPULSIS-2 pētījumā.

Abās terapijas grupās laika gaitā novērotās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo rādītāju skatīt 1. attēlā (pamatojoties uz INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumu apvienoto datu analīzi).

1. attēls. Vidējā (SEM) laika gaitā novērotā FVC izmaiņa (ml) salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, apvienotie INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījuma dati



Pacientu, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC, analīze

Abos INPULSIS pētījumos pacientu īpatsvars, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC, kas definēta kā pacienti, kuriem prognozētā absolūtā FVC % samazināšanās nepārsniedz 5% (robežvērtība, kura liecina par nāves iestāšanās riska paaugstināšanos IPF gadījumā) nintedaniba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija ievērojami lielāks. Līdzīgi rezultāti tika iegūti analīzēs, kurās izmantoja konservatīvo 10% robežvērtību. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 4. tabulā.

4. tabula. Pacientu, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC, īpatsvars 52. nedēļā INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumos katrā atsevišķi un apvienotie abu pētījumu dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienotie dati	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
5% robežvērtība						
Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC skaits (%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Salīdzinājums ar placebo						
Izredžu attiecība		1,85		1,79		1,84
95% TI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p vērtība ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10% robežvērtība						
Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC skaits (%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Salīdzinājums ar placebo						
Izredžu attiecība		1,91		1,29		1,58
95% TI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p vērtība ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacienti ar atbildes reakciju ir tie pacienti, kuriem absolūtā samazināšanās nepārsniedz 5% vai kuriem prognozētā FVC samazināšanās % nepārsniedz 10% (atkarībā no robežvērtības un, vērtējot FVC 52. nedēļā).

² Pamatojoties uz loģistisko regresiju.

Laiks līdz progresēšanai (prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās \geq 10% vai nāve)

Abos INPULSIS pētījumos progresēšanas risks bija statistiski nozīmīgi mazāks ar nintedanibu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo. Apvienotajā analizē riska attiecība bija 0,60, un tas liecina, ka, salīdzinot ar placebo, ar nintedanibu ārstētajiem pacientiem progresēšanas risks bija par 40% zemāks.

5. tabula. Pacienti, kuriem 52 nedēļu laikā bija prognozēta FVC absolūtā samazināšanās \geq 10% vai nāve, un laiks līdz progresēšanai INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā katrā atsevišķi un apvienotie abu pētījumu dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Riskam pakļauto skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem novēroja gadījumu N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riska attiecība ³		0,53		0,67		0,60
95% TI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).

² Pamatojoties uz logaritmisko rangu (*Log-rank*) testu.

³ Pamatojoties uz Koksas (*Cox*) regresijas modeli.

SGRQ kopējā punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai

INPULSIS pētījumu datu apvienotajā analīzē sākotnējais SGRQ novērtējuma punktu skaits bija 39,51 nintedaniba grupā un 39,58 placebo grupā. Aprēķinātā SGRQ kopējā novērtējuma punktu skaita vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju nintedaniba grupā bija mazākas (3,53) nekā placebo grupā (4,96), un atšķirība starp terapijas grupām bija $-1,43$ (95% TI: $-3,09; 0,23$; $p=0,0923$). Kopumā nintedaniba ietekme uz dzīves kvalitāti, kas saistīta ar veselības stāvokli, nosakot pēc SGRQ kopējā novērtējuma punktu skaita, ir mērena, un tas liecina par mazāku pasliktināšanos salīdzinājumā ar placebo.

Laiks līdz pirmajam akūtajam IPF paasinājumam

INPULSIS pētījumu datu apvienotajā analīzē skaitliski zemāku pirmā akūta paasinājuma risku novēroja pacientiem, kuri saņēma nintedanību, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 6. tabulā.

6. tabula. Pacienti ar akūtu IPF paasinājumu 52 nedēļu laikā un laika līdz pirmajam paasinājumam analīze, pamatojoties uz pētnieku ziņotajiem gadījumiem INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā katrā atsevišķi un apvienotie abu pētījumu dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Riskam pakļauto skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem novēroja gadījumu N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riska attiecība ³		1,15		0,38		0,64
95% TI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).

² Pamatojoties uz logaritmisko rangu (*Log-rank*) testu.

³ Pamatojoties uz Koksas (*Cox*) regresijas modeli.

Iepriekš noteiktā datu sensitivitātes analīzē pacientu skaits, kuriem 52 nedēļu laikā radās vismaz 1 apstiprināts paasinājums, nintedaniba grupā (1,9% pacientu) bija mazāks nekā placebo grupā (5,7% pacientu). Analizējot apvienotajos datos laiku līdz apstiprinātam paasinājumam, ieguva riska attiecību (RA) 0,32 (95% TI 0,16; 0,65; $p=0,0010$).

Dzīvildzes analīze

INPULSIS pētījumos iegūto dzīvildzes datu iepriekš noteiktajā apvienotajā analīzē kopējā mirstība 52 nedēļu laikā nintedaniba grupā (5,5%) salīdzinājumā ar placebo grupu (7,8%) bija mazāka. Analizējot laiku līdz nāvei, ieguva riska attiecību (RA) 0,70 (95% TI 0,43; 1,12; $p=0,1399$). Visos dzīvildzes mērķa kritērijos (piem., mirstība terapijas laikā un elpošanas orgānu slimības izraisīta mirstība) rezultāti uzrādīja skaitliski konsekventu atšķirību par labu nintedanībam.

7. tabula. Visu cēloņu mirstība 52 nedēļu laikā INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā katrā atsevišķi un apvienotie abu pētījumu dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Riskam pakļauto skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem novēroja gadījumu N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riska attiecība ³		0,63		0,74		0,70
95% TI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).

² Pamatojoties uz logaritmisko rangu (*Log-rank*) testu.

³ Pamatojoties uz Koksas (*Cox*) regresijas modeli.

Nintedaniba ilgtermiņa terapija pacientiem ar IPF (INPULSIS-ON)

Nintedaniba atklātā pētījuma pagarinājumā piedalījās 734 pacienti ar IPF. Pacienti, kuri bija pabeiguši 52 nedēļu ilgu ārstēšanas periodu INPULSIS pētījumā, saņēma atklātu nintedaniba terapiju pētījuma pagarinājumā INPULSIS-ON. Iedarbības laika mediāna pacientiem, kuri tika ārstēti ar nintedanibu gan INPULSIS, gan INPULSIS-ON pētījumos, bija 44,7 mēneši (diapazons: 11,9–68,3). Pētnieciskie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra FVC ikgadējās samazināšanās rādītāju 192 nedēļu laikā, kas visiem ārstētajiem pacientiem bija –135,1 (5,8) ml/gadā un atbilda FVC ikgadējās samazināšanās rādītājam pacientiem, kuri tika ārstēti ar nintedanibu INPULSIS III fāzes pētījumos (–113,6 ml gadā). Nintedaniba nevēlamo blakusparādību profils INPULSIS-ON pētījumā atbilda profilam INPULSIS III fāzes pētījumos.

IPF pacienti ar progresējošiem plaušu funkcijas traucējumiem (INSTAGE)

INSTAGE bija daudzcentru, daudz nacionāls, prospektīvs, randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu klīniskais pētījums IPF pacientiem ar progresējošiem plaušu funkcijas traucējumiem ($DLCO \leq 35\%$ no prognozētās vērtības), kas ilga 24 nedēļas. 136 pacienti tika ārstēti ar nintedaniba monoterapiju. Primārā mērķa kritērija rezultāts uzrādīja *Saint George* respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita samazināšanos par –0,77 punktiem 12. nedēļā, pamatojoties uz koriģētām vidējām atšķirībām, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. *Post hoc* salīdzinājums pierādīja, ka FVC samazināšanās šiem pacientiem bija līdzīga ar FVC samazināšanos pacientiem ar mazāk progresējošu slimību un ārstētiem ar nintedanibu 3. fāzes INPULSIS pētījumos. Nintedaniba drošuma un panesamības profils IPF pacientiem ar progresējošiem plaušu funkcijas traucējumiem bija līdzīgs kā 3. fāzes INPULSIS pētījumos.

Papildu dati no 4. fāzes INJOURNEY pētījuma par 150 mg nintedaniba lietošanu divas reizes dienā un papildu pifrenidona terapiju

Nintedaniba un pifrenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta pētnieciskajā, atklātā, randomizētā pētījumā, kurā pētījuma grupu, kas lietoja 150 mg nintedaniba divas reizes dienā un papildu pifrenidona devu (titrētu līdz 801 mg trīs reizes dienā), salīdzināja ar 105 randomizētiem pacientiem, kuri lietoja tikai 150 mg nintedaniba divas reizes dienā 12 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu ar kuņģa un zarnu trakta nevēlamām blakusparādībām procentuālais īpatsvars pētījuma 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju. Kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības bija bieži sastopamas un atbilda katra komponenta pierādītajam drošuma profilam. Caureja, slikta dūša un vemšana bija visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pifrenidona un nintedaniba lietotāju grupā, salīdzinot ar nintedaniba monoterapijas grupu. FVC vidējās (SE) absolūtās izmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija –13,3 (17,4) ml pacientiem, kuri ārstēti ar nintedanibu kopā ar pifrenidonu (n=48), salīdzinot ar –40,9 (31,4) ml pacientiem, kuri lietoja nintedaniba monoterapijā (n=44).

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu slimības fenotipu

Nintedaniba klīniskā efektivitāte pacientiem ar citām hroniskām fibrozējošām ILD ar progresējošu fenotipu pētīta dubultklā, randomizētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (INBUILD). Pacienti ar IPF tika izslēgti no pētījuma. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar klīniski diagnosticētu hronisku fibrozējošu ILD, ja viņiem bija atbilstoša fibrozes pakāpe (vairāk nekā 10% fibrotisko izmaiņu) augstas izšķirtspējas datortomogrāfijā (*high-resolution computed tomography*, HRCT) un klīniskas slimības progresēšanas pazīmes (definētas kā FVC samazināšanās $\geq 10\%$, FVC samazināšanās $\geq 5\%$, bet $< 10\%$ kombinācijā ar slimības simptomu vai attēldiagnostikas datu pasliktināšanos vai arī slimības simptomu un attēldiagnostikas datu pasliktināšanos 24 mēnešu laikā pirms skrīninga). Pacientu FVC bija jābūt 45% vai lielākam no prognozētās vērtības un CO difūzijas kapacitātei (DLCO) bija jābūt diapazonā no 30% līdz mazāk nekā 80% no prognozētās vērtības. Pacientiem bija jābūt attiecīgās ILD progresēšanai, neskatoties uz klīniskajai praksei piemērotu aprūpi.

Kopumā 663 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai vismaz 52 nedēļas saņemtu 150 mg nintedaniba divas reizes dienā vai atbilstošu placebo. Nintedaniba iedarbības mediāna visa pētījuma laikā bija 17,4 mēneši, un nintedaniba vidējā iedarbība visa pētījuma laikā bija 15,6 mēneši. Randomizācija bija stratificēta pēc fibrotisko izmaiņu rakstura HRCT, pamatojoties uz centrālu

novērtējumu. Tika randomizēti 412 pacienti ar parastai intersticiālai pneimonijai (*usual interstitial pneumonia*, UIP) līdzīgām fibrotiskām izmaiņām HRCT un 251 pacients ar cita veida fibrotiskām izmaiņām HRCT. Šajā pētījumā analīzei izmantoja 2 primārās populācijas: visu pacientu (kopējā populācija) un pacientu ar UIP līdzīgām fibrotiskām izmaiņām HRCT. Pacienti ar cita veida fibrotiskām izmaiņām HRCT tika iekļauti “papildu” populācijā.

Primārais mērķa kritērijs bija forsētās vitālās kapacitātes (FVC) ikgadējās samazināšanās (ml) rādītājs 52 nedēļu laikā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija Kinga intersticiālo plaušu slimību īsās aptaujas anketas (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) kopējā punktu skaita absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai, laiks līdz pirmajam akūtajamILD paasinājumam vai nāvei 52 nedēļu laikā un laiks līdz nāvei 52 nedēļu laikā.

Pacientu vidējais (standartnovirze [SN, min.-maks.]) vecums bija 65,8 (9,8; 27–87) gadi, un vidējā prognozētā FVC % bija 69,0% (15,6; 42–137). Pētījuma grupās pārstāvētās klīniskāsILD diagnozes bija hipersensitīvs pneimonīts (26,1%), autoimūnasILD (25,6%), idiopātiska nespecifiska intersticiāla pneimonija (18,9%), neklasificējama idiopātiska intersticiāla pneimonija (17,2%) un citasILD (12,2%).

INBUILD pētījuma dizains vai statistiskā jauda nebija paredzēta nintedaniba pārākuma noteikšanai specifiskās diagnožu apakšgrupās. DažādāsILD diagnožu apakšgrupās pierādīja līdzīgu iedarbību. Nintedaniba lietošanas pieredze ļoti reti sastopamu progresējošu fibrozējošuILD gadījumā ir ierobežota.

FVC ikgadējā samazināšanās

FVC ikgadējās samazināšanās (ml) rādītājs 52 nedēļu laikā būtiski samazinājās par 107,0 ml pacientiem, kuri saņēma nintedanibu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (8. tabula), kas atbilst relatīvajai ārstēšanas efektivitātei 57,0%.

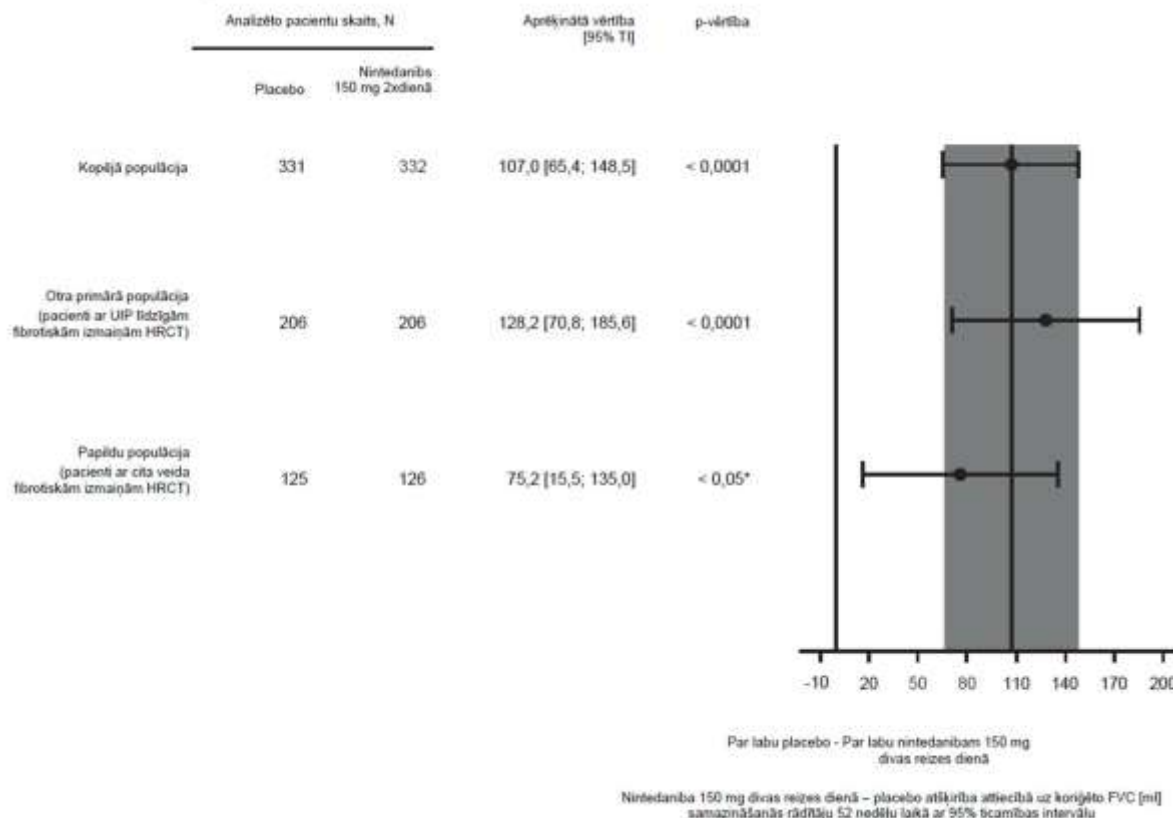
8. tabula. FVC ikgadējās samazināšanās (ml) rādītājs 52 nedēļu laikā

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	331	332
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Salīdzinājums ar placebo		
Atšķirība ¹		107,0
95% TI		(65,4; 148,5)
p vērtība		< 0,0001

¹ Pamatojoties uz izlases koeficienta regresiju ar ārstēšanu, fibrotisko izmaiņu raksturu HRCT kā fiksētu kategoriju efektu, laiku, sākotnējo FVC [ml] kā fiksētu nepārtrauktu efektu un ieskaitot ārstēšanas-laika un sākotnējā rādītāja-laika mijiedarbību.

Līdzīgus rezultātus novēroja otrajā primārajā pacientu populācijā ar UIP līdzīgām fibrotiskām izmaiņām HRCT. Ārstēšanas efektivitāte papildu pacientu populācijā ar citām fibrotiskām izmaiņām HRCT bija līdzīga (mijiedarbības p vērtība 0,2268) (2. attēls).

2. attēls. FVC ikgadējās samazināšanās (ml) rādītāja metaanalīzes grafiks pacientu populācijās 52 nedēļu laikā

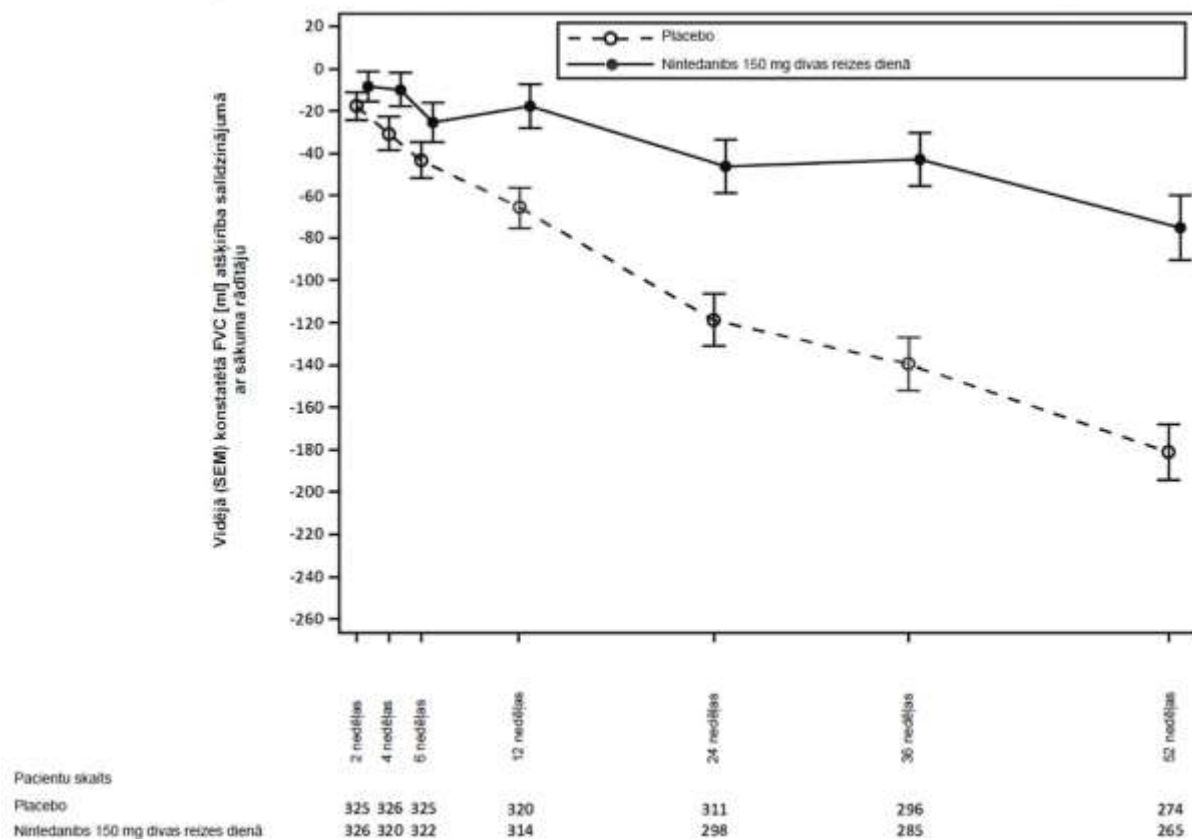


* nominālā p-vērtība (p=0,014)

Nintedaniba efektivitātes rezultāti, samazinot FVC ikgadējās samazināšanās rādītāju, tika apstiprināti visās iepriekš noteiktajās sensitivitātes analīzēs, un līdzīgi rezultāti novēroti iepriekš noteiktajās efektivitātes apakšgrupās: dzimuma, vecuma, rases, prognozētā sākotnējā FVC % un sākotnējās klīniskās ILD diagnozes grupas.

3. attēlā norādīta FVC izmaiņas laika gaitā ārstēšanas grupās salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju.

3. attēls. Vidējās (SEM) novērotās FVC izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (ml) 52 nedēļu laikā



Turklāt 52. nedēļā novēroja labvēlīgu nintedaniba iedarbību attiecībā uz prognozētā FVC % rādītāja koriģētajām vidējām absolūtajām izmaiņām, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju. Prognozētā FVC% rādītāja koriģētās vidējās absolūtās izmaiņas 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, nintedaniba grupā bija mazākas (-2,62%) nekā placebo grupā (-5,86%). Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija 3,24 (95% TI: 2,09; 4,40, nominālā $p < 0,0001$).

Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC analīze

Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC īpatsvars, kas definēti kā pacienti, kuriem prognozētā FVC % relatīvā samazināšanās nepārsniedza 5%, nintedaniba grupā bija lielāks, salīdzinot ar placebo grupu. Līdzīgus rezultātus novēroja analīzēs, kurās izmantoja 10% robežvērtību (9. tabula).

9. tabula. Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC īpatsvars 52. nedēļā INBUILD pētījumā

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	331	332
5% robežvērtība		
Pacientu skaits (%), kuriem tika novērota atbildes reakcija attiecībā uz FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Salīdzinājums ar placebo		
Izredžu attiecība ²		2,01
95% TI		(1,46; 2,76)
Nominālā p vērtība		< 0,0001
10% robežvērtība		
Pacientu skaits (%), kuriem tika novērota atbildes reakcija attiecībā uz FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Salīdzinājums ar placebo		
Izredžu attiecība ²		1,42
95% TI		(1,04, 1,94)
Nominālā p vērtība		0,0268

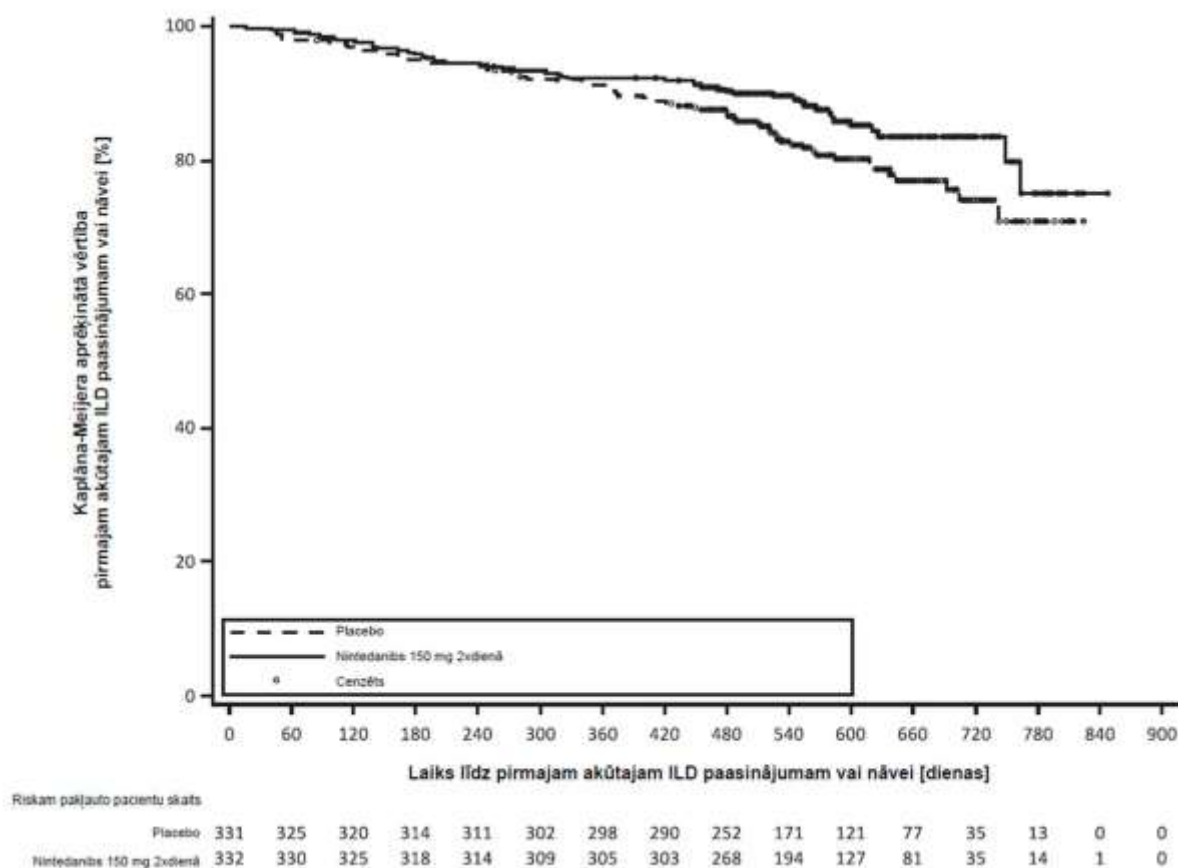
¹ Pacienti ar atbildes reakciju ir tie pacienti, kuriem prognozētā FVC % relatīvā samazināšanās nepārsniedz 5% vai 10% atkarībā no robežvērtības, vērtējot FVC 52. nedēļā (pacienti ar trūkstošiem datiem 52. nedēļā tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas).

² Pamatojoties uz loģistiskās regresijas modeli, izmantojot sākotnējo prognozēto FVC % kā nepārtrauktu mainīgo un raksturīgās fibrotiskās izmaiņas HRCT kā bināro līdzmainīgo.

Laiks līdz pirmajam akūtajam ILD paasinājumam vai nāvei

Visa pētījuma laikā 13,9% pacientu nintedaniba grupā un 19,6% pacientu placebo grupā bija vismaz viena epizode, kas definēta kā pirmais akūtais ILD paasinājums vai nāve. Riska attiecība bija 0,67 (95% TI: 0,46; 0,98; nominālā p=0,0387), kas nozīmē pirmā akūtā ILD paasinājuma vai nāves riska samazināšanos par 33% nintedaniba grupas pacientiem, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (4. attēls).

4. attēls. Laika līdz pirmajam akūtajam ILD paasinājumam vai nāvei Kaplana–Meijera līkne visā pētījuma laikā



Dzīvildzes analīze

Nāves risks nintedaniba grupā bija zemāks, salīdzinot ar placebo grupu. Riska attiecība (RA) bija 0,78 (95% TI: 0,50; 1,21; nominālā $p=0,2594$), kas nozīmē nāves riska samazināšanos par 22% nintedaniba grupas pacientiem, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Laiks līdz progresēšanai (prognozētā FVC% absolūtā samazināšanās $\geq 10\%$) vai nāvei

INBUILD pētījumā progresēšanas risks (prognozētā FVC% absolūtā samazināšanās $\geq 10\%$) vai nāves risks bija zemāks ar nintedanibu ārstētiem pacientiem. Pacientu ar epizodi īpatsvars bija 40,4% nintedaniba grupā un 54,7% placebo grupā. RA bija 0,66 (95% TI: 0,53; 0,83; $p=0,0003$), kas nozīmē progresēšanas riska (prognozētā FVC% absolūtā samazināšanās $\geq 10\%$) vai nāves riska samazināšanos par 34% nintedaniba grupas pacientiem, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem.

Dzīves kvalitāte

K-BILD kopējā punktu skaita korigētās vidējās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija $-0,79$ punkti placebo grupā un $0,55$ punkti nintedaniba grupā. Atšķirība starp abām ārstēšanas grupām bija 1,34 (95% TI: $-0,31$; 2,98; nominālā $p=0,1115$).

Dzīves ar plaušu fibrozi (*living with pulmonary fibrosis*, L-PF) simptomu anketas aizdusas domēna punktu skaita korigētās vidējās absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 4,28 nintedaniba grupā, salīdzinot ar 7,81 placebo grupā. Korigētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija $-3,53$ (95% TI: $-6,14$; $-0,92$; nominālā $p=0,0081$) par labu nintedaniba grupai. L-PF simptomu anketas klepus domēna punktu skaita korigētās vidējās absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija $-1,84$ nintedaniba grupā, salīdzinot ar 4,25 placebo grupā. Korigētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija $-6,09$ (95% TI: $-9,65$; $-2,53$, nominālā $p=0,0008$) par labu nintedaniba grupai.

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Nintedanība klīniskā efektivitāte pētīta pacientiem ar SSc-ILD dubultklā, randomizētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (SENSCIS). Pacientiem tika diagnosticēta SSc-ILD, pamatojoties uz 2013. gada Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas/Eiropas līgas pret reimatismu SSc klasifikācijas kritērijiem un krūškurvja augstas izšķirtspējas datortomogrāfijas (HRCT) skenēšanu, kas veikta iepriekšējo 12 mēnešu laikā. Kopumā 580 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai vismaz 52 nedēļas saņemtu 150 mg nintedanība divas reizes dienā vai atbilstošu placebo, no kuriem ārstēšanu saņēma 576 pacienti. Randomizācija bija stratificēta pēc antitopoizomerāzes antivielu statusa (ATA). Atsevišķi pacienti saņēma maskēto pētījuma ārstēšanu līdz 100 nedēļām (nintedanība iedarbības mediāna 15,4 mēneši; vidējā nintedanība iedarbība 14,5 mēneši).

Primārais mērķa kritērijs bija forsētās vitālās kapacitātes (FVC) ikgadējās samazināšanās rādītājs. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija modificētās Rodnan ādas skalas novērtējuma punktu skaita (*modified Rodnan Skin Score*; mRSS) absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai un *Saint George* respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai.

Kopējā populācijā 75,2% pacientu bija sievietes. Vidējais (standartnovirze [SN, min.-maks.]) vecums bija 54,0 (12,2; 20–79) gadi. Kopumā 51,9% pacientu bija difūzā ādas sistēmiskā skleroze (SSc) un 48,1% pacientu bija ierobežota ādas sistēmiskā skleroze. Vidējais (SN) laiks kopš simptomu, kas nav *Reino* simptoms, rašanās bija 3,49 (1,7) gadi. Sākotnējā stāvoklī 49,0% pacientu saņēma stabilu mikofenolātu terapiju (46,5% mikofenolāta mofetilu, 1,9% mikofenolāta nātriju, 0,5% mikofenolskābi). Drošuma profils pacientiem ar mikofenolātu terapiju sākotnējā stāvoklī vai bez tās bija līdzīgs.

FVC ikgadējās samazināšanās rādītājs

FVC (ml) ikgadējās samazināšanās rādītājs 52 nedēļu laikā tika nozīmīgi samazināts par 41,0 ml pacientiem, kuri saņēma nintedanību, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (10. tabula), kas atbilst relatīvajai ārstēšanas iedarbībai 43,8%.

10. tabula. FVC (ml) ikgadējās samazināšanās rādītājs 52 nedēļu laikā

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	288	287
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Salīdzinājums ar placebo		
Atšķirība ¹		41,0
95% TI		(2,9; 79,0)
p vērtība		< 0,05

¹ Pamatojoties uz izlases koeficienta regresiju ar ārstēšanu, ATA statusu, dzimumu kā fiksētu kategoriju efektu, laiku, sākotnējo FVC [ml], vecumu, augumu kā fiksētu nepārtrauktu efektu, ieskaitot ārstēšanas-laika un sākotnējā rādītāja-laika mijiedarbību. Pacientam specifiskā regresijas konstante un laiks tika iekļauti kā izlases efekts. Kļūda viena pacienta ietvaros tika modelēta, izmantojot nestrukturētu dispersijas-kovariācijas matrici. Mainību starp indivīdiem modelēja, izmantojot dispersijas-komponentu dispersijas-kovariācijas matrici.

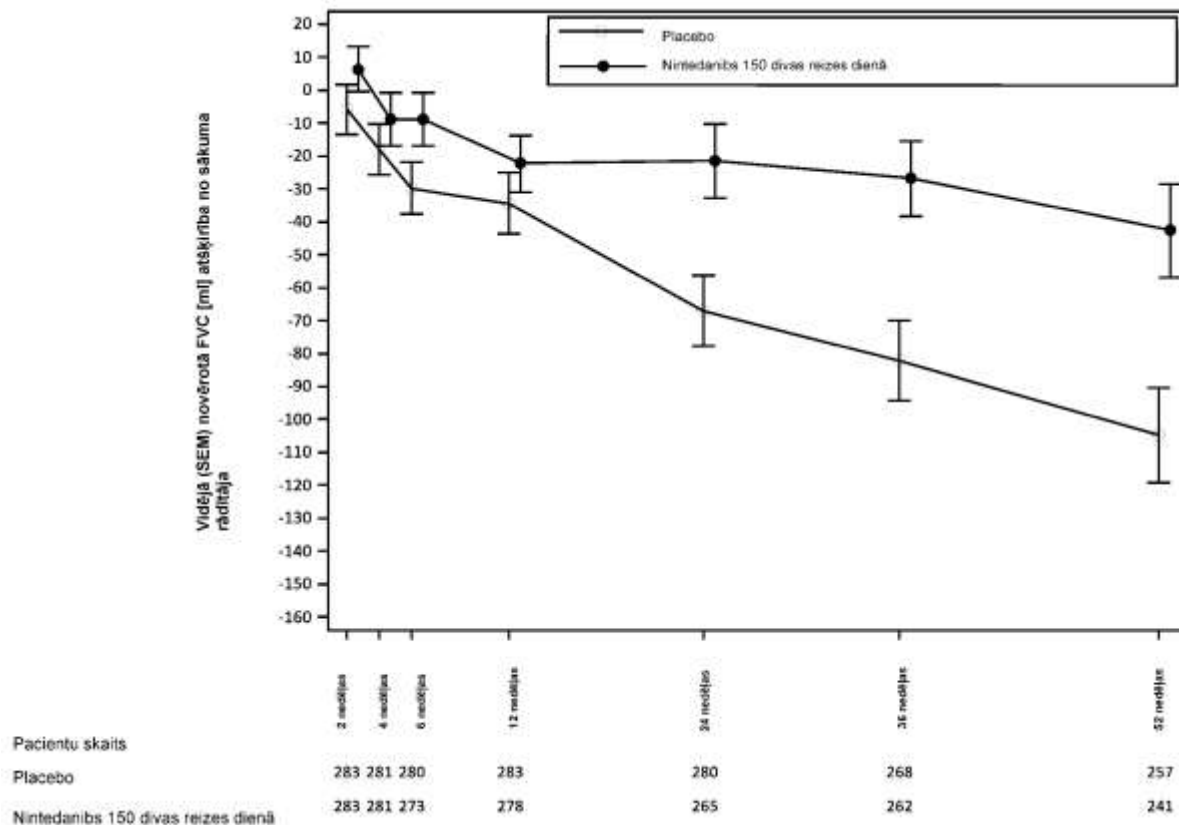
Nintedanība ietekme uz FVC ikgadējās samazināšanās rādītāju bija līdzīga iepriekš noteiktās sensitivitātes analizēs, un iepriekš noteiktās apakšgrupās netika atklāta heterogenitāte (piemēram, pēc vecuma, dzimuma un mikofenolātu lietošanas).

Turklāt līdzīga ietekme tika novērota arī attiecībā uz citiem plaušu funkcijas mērķa kritērijiem, piemēram, FVC absolūtās izmaiņas ml 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (5. attēls un 11. tabula) un prognozēto FVC samazināšanās rādītāju % 52 nedēļu laikā (12. tabula), nodrošinot

papildu pamatojumu nintedaniba ietekmei uz SSC-ILD progresēšanas palēnināšanos. Turklāt mazākam skaitam pacientu nintedaniba grupā bija prognozētā FVC absolūtā pazemināšanās > 5% (20,6% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 28,5% placebo grupā, OR=0,65, p=0,0287). FVC relatīvā pazemināšanās (ml) > 10% bija līdzīga abās grupās (16,7% nintedaniba grupā, salīdzinot ar 18,1% placebo grupā, OR=0,91, p=0,6842). Šajās analizēs trūkstošās FVC vērtības 52. nedēļā tika aizvietotas ar pacientam novērotajām sliktākajām vērtībām ārstēšanas laikā.

Datu līdz 100 nedēļām (maksimālais ārstēšanas ilgums SENSICIS pētījumā) pētnieciskā analīze liecināja, ka nintedaniba terapijas ietekme uz SSC-ILD progresēšanas palēnināšanos saglabājās ilgāk nekā 52 nedēļas.

5. attēls. Vidējās (SEM) novērotās FVC izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (ml) 52 nedēļu laikā



11. tabula. FVC absolūtās izmaiņas (ml) no sākotnējā stāvokļa 52. nedēļā

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	288	288
Vidējais (SN) rādītājs sākotnējā stāvoklī	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Vidējā ¹ (SE) rādītāja izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 52. nedēļā	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Salīdzinājums ar placebo		
Vidējais ¹		46,4
95% TI		(8,1; 84,7)
p vērtība		< 0,05

¹ Pamatojoties uz atkārtotu mērījumu jaukto modeli (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) ar ATA statusu, vizīti, ārstēšanas-vizītes mijiedarbību, sākotnējā rādītāja-vizītes mijiedarbību, vecumu, dzimumu un augumu kā fiksētu kategoriju efektu. Vizīte bija atkārtots mērījums. Kļūda viena pacienta ietvaros tika modelēta, izmantojot nestrukturētu dispersijas-kovariācijas matrici. Koriģētā vidējā vērtība pamatojās uz visiem modeļi analizētajiem pacientiem (ne tikai pacientiem ar sākotnējiem rādītājiem un mērījumiem 52. nedēļā).

12. tabula. FVC (prognozētie %) ikgadējās samazināšanās rādītājs 52 nedēļu laikā

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	288	287
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Salīdzinājums ar placebo		
Atšķirība ¹		1,15
95% TI		(0,09; 2,21)
p vērtība		< 0,05

¹ Pamatojoties uz izlases koeficienta regresiju ar ārstēšanu, ATA statusu fiksētu kategoriju efektu, laiku, sākotnējo FVC [prognozētajos %] kā fiksētu nepārtrauktu efektu, un ietvēra ārstēšanas-laika un sākotnējo rādītāju-laika mijiedarbību. Pacientam specifiskā regresijas konstante un laiks tika iekļauti kā izlases efekts. Kļūda viena pacienta ietvaros tika modelēta, izmantojot nestrukturētu dispersijas-kovariācijas matricu. Mainību starp indivīdiem modelēja, izmantojot dispersijas-komponentu dispersijas-kovariācijas matricu.

Modificētās Rodnan ādas skalas kopējā novērtējuma punktu skaita (mRSS) izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai

mRSS koriģētās vidējās absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai bija līdzīgas nintedaniba grupā (-2,17 (95% TI -2,69; -1,65)) un placebo grupā (-1,96 (95% TI -2,48; -1,45)). Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -0,21 (95% TI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Saint George respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā novērtējuma punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai

SGRQ kopējā punktu skaita koriģētās vidējās absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai bija līdzīgas nintedaniba grupā (0,81 (95% TI -0,92, 2,55)) un placebo grupā (-0,88 (95% TI -2,58; 0,82)). Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija 1,69 (95% TI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Dzīvildzes analīze

Mirstība visā pētījuma laikā bija līdzīga nintedaniba grupā (N = 10; 3,5%) un placebo grupā (N = 9; 3,1%). Analizējot laiku līdz nāvei visā pētījuma laikā, ieguva riska attiecību (RA) 1,16 (95% TI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

QT intervāls

Speciālā pētījumā, kurā piedalījās nieru šūnu vēža pacienti, tika veikti QT/QTc mērījumi, un tika novērots, ka viena perorāla 200 mg nintedaniba deva, kā arī vairākas perorālas 200 mg nintedaniba devas, ko lietoja divas reizes dienā 15 dienu ilgā periodā, nepagarināja QTcF intervālu.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Nintedanib Accord visās pediatrikās populācijas apakšgrupās IPF indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Nintedanibs sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 2–4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas mīksto želatīna kapsulu veidā sāta stāvoklī (diapazons 0,5–8 st.). Veseliem brīvprātīgajiem 100 mg devas absolūtā biopieejamība bija 4,69% (90% TI: 3,615–6,078). Uzsūkšanos un biopieejamību samazina transportolbaltumvielu ietekme un būtisks pirmā loka metabolisms. Nintedaniba iedarbība palielinās proporcionāli devai (devu diapazonā 50–450 mg vienu reizi dienā un 150–300 mg divas reizes dienā). Līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta vēlākais vienas nedēļas laikā pēc devas lietošanas.

Pēc uztura lietošanas nintedaniba iedarbība palielinājās aptuveni par 20% salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā (TI: 95,3–152,5%), un uzsūkšanās aizkavējās (vidējais t_{max} tukšā dūšā: 2,00 st.;

sāta stāvoklī: 3,98 st.).

Izkliede

Nintedanibam ir vismaz divu fāzu dispozīcijas kinētika. Pēc intravenozas infūzijas novēroja lielu izkliedes tilpumu (V_{ss} : 1050 l, 45,0% gCV).

In vitro nintedaniba saistīšanās ar olbaltumvielām cilvēku plazmā bija augsta – saistītā frakcija bija 97,8%. Seruma albumīns tiek uzskatīts par galveno saistošo olbaltumvielu. Nintedanibs galvenokārt izplatās plazmā, asins un plazmas attiecība 0,869.

Biotransformācija

Nintedaniba galvenā metaboliskā reakcija ir esterāzes izraisīta hidrolītiska šķelšanās, kas rada brīvās skābes daļu BIBF 1202. BIBF 1202 pēc tam glikuronizē uridīna 5'-difosfoglikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmi, proti, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 un UGT 1A10, par BIBF 1202 glikuronīdu.

Tikai nelielu nintedaniba biotransformācijas daļu veidoja CYP ceļi, iesaistot CYP 3A4 kā galveno enzīmu. ADME pētījumā cilvēkiem, galveno CYP atkarīgo metabolītu plazmā nevarēja noteikt. *In vitro* CYP atkarīgais metabolisms veidoja aptuveni 5% saīdinājumā ar 25% estera šķelšanos. Nintedanibs, BIBF 1202 un BIBF 1202 glikuronīds neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus arī prekliniskos pētījumos. Tādēļ nintedaniba un CYP substrātu, CYP inhibitoru vai CYP induktoru zāļu savstarpējā mijiedarbība nav sagaidāma.

Eliminācija

Kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas infūzijas bija augsts (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Neizmainītas aktīvās vielas izvadīšana ar urīnu 48 stundu laikā bija aptuveni 0,05% no devas (31,5% gCV) pēc iekšķīgas lietošanas un aptuveni 1,4% no devas (24,2% gCV) pēc intravenozas ievadīšanas; nieru klīrenss bija 20 ml/min (32,6% gCV). Galvenais ar zālēm saistītās radioaktivitātes izvadīšanas ceļš pēc [¹⁴C] nintedaniba iekšķīgas lietošanas bija izvadīšana ar fecēm un žulti (93,4% no devas, 2,61% gCV). Renālās ekskrēcijas īpatsvars kopējā klīrensā bija zems (0,649% no devas, 26,3% gCV). Kopējā atgūšana tika uzskatīta par pilnīgu (virs 90%) 4 dienu laikā pēc devu lietošanas. Nintedaniba terminālais eliminācijas pusperiods bija no 10 līdz 15 stundām (gCV % aptuveni 50%).

Linearitāte/nelinearitāte

Nintedaniba farmakokinētiku (FK) var uzskatīt par lineāru attiecībā pret laiku (t.i., datus par atsevišķu devu var ekstrapolēt uz vairāku devu datiem). Akumulācija pēc vairāku devu lietošanas palielinājās 1,04 reizes, vērtējot pēc C_{max} , un 1,38 reizes, vērtējot pēc AUC_{τ} . Nintedaniba minimālā koncentrācija saglabājās stabila ilgāk nekā vienu gadu.

Transportēšana

Nintedanibs ir P-gp substrāts. Informāciju par nintedaniba iespējamo mijiedarbību ar šo transportvielu skatīt 4.5. apakšpunktā. Pierādījumi liecina, ka nintedanibs nav OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 vai MRP-2 substrāts vai inhibitors *in vitro*. Nintedanibs nav arī BCRP substrāts. *In vitro* novēroja tikai vāju OCT-1, BCRP un P-gp inhibēšanas spēju, kas nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Tas pats attiecas uz nintedanību kā OCT-1 substrātu.

Populācijas farmakokinētikas analīze īpašās pacientu grupās

Nintedaniba farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas veseliem brīvprātīgajiem, pacientiem ar IPF, pacientiem ar citām hroniskām fibrozējošāmILD ar progresējošu fenotipu, pacientiem ar SSc-ILD un onkoloģiskiem pacientiem. Pamatojoties uz pacientu ar IPF un nesīkšūnu plaušu vēzi (NSPV) (N=1191) populācijas FK (PopFK) analīzes un aprakstošo pētījumu rezultātiem, nintedaniba iedarbību neietekmēja dzimums (koriģētā ķermeņa masa), viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (noteikti pēc kreatinīna klīrensa), alkohola lietošana vai P-gp genotips. PopFK analīze liecināja par vidēji izteiktu ietekmi uz nintedaniba iedarbību atkarībā no vecuma, ķermeņa masas un rases (skatīt zemāk). Pamatojoties uz iedarbības lielo individuālo mainību, novērotā nelielā ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums

Nintedaniba iedarbība palielinājās lineāri, palielinoties vecumam. $AUC_{\tau,ss}$ samazinājās par 16% 45 gadus vecam pacientam un palielinājās par 13% 76 gadus vecam pacientam salīdzinājumā ar pacientu ar vecumu mediānu 62 gadi. Analīzē ietvertais vecuma diapazons bija no 29 līdz 85 gadiem; aptuveni 5% populācijas bija vecāki par 75 gadiem. Izvērtējot PopFK modeli, ≥ 75 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem līdz 65 gadu vecumam novēroja par 20–25% spēcīgāku nintedaniba iedarbību.

Pētījumi pediatrikajā populācijā nav veikti.

Ķermeņa masa

Starp ķermeņa masu un nintedaniba iedarbību novēroja negatīvu korelāciju. $AUC_{\tau,ss}$ palielinājās par 25% 50 kg smagam pacientam (5. procentīle) un samazinājās par 19% 100 kg smagam pacientam (95. procentīle) salīdzinājumā ar pacientu ar ķermeņa masas mediānu 71,5 kg.

Rase

Vidēji populācijā nintedaniba iedarbība bija par 33–50% augstāka ķīniešiem, taivāniešiem un indiešiem un par 16% augstāka japāņiem, bet par 16–22% zemāka korejiešiem salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem (korigēta ķermeņa masa). Dati par melnās rases pārstāvjiem bija ļoti ierobežoti, bet tie bija vienā diapazonā ar baltās rases pārstāvjiem.

Aknu darbības traucējumi

Atsevišķā vienreizējas devas I fāzes pētījumā un salīdzinājumā ar veselām pētāmām personām nintedaniba iedarbība, vērtējot C_{max} un AUC, brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*; C_{max} 90% TI 1,3–3,7 un AUC 90% TI 1,2–3,8) bija 2,2 reizes lielāka. Brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh B*); iedarbība salīdzinājumā ar veselām brīvprātīgajiem bija 7,6 reizes lielāka, vērtējot C_{max} (90% TI 4,4–13,2), un 8,7 reizes lielāka (90% TI 5,7–13,1), vērtējot AUC. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C*) nav pētīti.

Pirfenidona vienlaicīga lietošana

Nintedaniba un pirfenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar IPF. 1. grupa saņēma vienreizēju nintedaniba 150 mg devu pirms un pēc pirfenidona devas tīrēšanas līdz 801 mg trīs reizes dienā līdzsvara koncentrācijā (N=20 ārstēti pacienti). 2. grupa saņēma 801 mg pirfenidona trīs reizes dienā līdzsvara koncentrācijā, un pacientiem noteica FK profilu pirms un pēc vismaz 7 dienas ilgas vienlaicīgas terapijas ar 150 mg nintedaniba divas reizes dienā (N=17 ārstēti pacienti). 1. grupā nintedaniba C_{max} un AUC_{0-tz} korigētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% ticamības intervāls (TI)) bija attiecīgi 93% (57% – 151%) un 96% (70% – 131%) (n=12 atsevišķai iekšējai salīdzināšanai). 2. grupā pirfenidona $C_{max,ss}$ un $AUC_{\tau,ss}$ korigētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% TI) bija attiecīgi 97% (86% – 110%) un 95% (86% – 106%) (n=12 atsevišķai iekšējai salīdzināšanai).

Pamatojoties uz šiem rezultātiem, nav pierādījumu par nozīmīgu farmakokinētisku zāļu savstarpējo mijiedarbību kombinētas nintedaniba un pirfenidona terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bosentāna vienlaicīga lietošana

Nintedaniba un bosentāna vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā veselām brīvprātīgajiem. Pētāmās personas saņēma vienreizēju 150 mg nintedaniba devu pirms un pēc vairākkārtējām 125 mg bosentāna devām divas reizes dienā līdzsvara koncentrācijā. Nintedaniba korigētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% ticamības intervāls (TI)) bija 103% (86% – 124%) un 99% (91% – 107%) C_{max} un AUC_{0-tz} , attiecīgi (n=13), liecinot, ka vienlaicīga nintedaniba un bosentāna lietošana neizmainīja nintedaniba farmakokinētiku.

Iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana

Speciāli šim nolūkam paredzētā farmakokinētikas pētījumā pacientes ar SSc-ILD saņēma vienreizēju etinilestradiola 30 mikrogramu un levonorgestrela 150 mikrogramu kombinācijas devu pirms un pēc 150 mg nintedaniba devas lietošanas divas reizes dienā vismaz 10 dienu periodā. Korigētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% ticamības intervāls (TI)) bija attiecīgi 117% (108%

– 127%; C_{max}) un 101% (93% – 111%; AUC_{0-tz}) etinilestradiolam un 101% (90% – 113%; C_{max}) un 96% (91% – 102%; AUC_{0-tz}) levonorgestrelam (n=15), liecinot, ka vienlaicīga nintedaniba lietošana nozīmīgi neietekmēja etinilestradiola un levonorgestreļa iedarbību plazmā.

Iedarbības-atbildes reakcijas attiecība

Iedarbības-atbildes reakcijas analīzes pacientiem ar IPF un citām hroniskām fibrozējošām ILD ar progresējošu fenotipu liecināja par vāju saistību starp nintedaniba iedarbību plazmā un ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos. Faktiskā lietotā deva varētu būt labāks jebkādas smaguma pakāpes caurejas riska prognostiskais rādītājs, pat tad, ja nevar izslēgt iedarbību plazmā kā risku noteicošo faktoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksikoloģija

Vienreizējas devas toksicitātes pētījumi ar žurkām un pelēm liecināja par zemu nintedaniba akūtās toksicitātes potenciālu. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām nevēlamās blakusparādības (piemēram, epifizeālo plātnišu sabiezēšanās, bojājumi priekšzobos) pārsvarā bija saistītas ar nintedaniba iedarbības mehānismu (t. i., VEGFR-2 inhibīciju). Šīs izmaiņas piemīt arī citiem VEGFR-2 inhibitoriem, un tās var uzskatīt par zāļu grupas iedarbību.

Toksicitātes pētījumos ar negrauzējiem novēroja caureju un vemšanu kopā ar samazinātu uztura uzņemšanu un ķermeņa masas zaudēšanu.

Pierādījumu par aknu enzīmu paaugstināšanos žurkām, suņiem un makaka sugas pērtiķiem nebija. Nelielu aknu enzīmu paaugstināšanos, kas nebija saistīta ar tādām smagām nevēlamām blakusparādībām kā caureja, novēroja tikai rēzus pērtiķiem.

Reproduktīvā toksicitāte

Žurkām embriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja, ja iedarbības līmeņi bija zemāki nekā iedarbības līmenis cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (MRHD) 150 mg divas reizes dienā. Subterapeitiskās iedarbības līmeņos novēroja ietekmi uz aksiālā skeleta un lielo artēriju attīstību.

Trušiem embriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja, ja iedarbība aptuveni 3 reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (MRHD), bet apšaubāma ietekme uz aksiālā skeleta un sirds embriofetālo attīstību tika novērota jau tad, kad iedarbība bija zemāka par maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu 150 mg divas reizes dienā.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām novēroja ietekmi uz prenatālo un postnatālo attīstību, ja izmantotās devas bija mazākas par MRHD.

Tēviņu fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības līdz implantācijai pētījumā ar žurkām neatklāja ietekmi uz tēviņu reproduktīvo sistēmu un tēviņu fertilitāti.

Žurkām neliels radioaktīvi iezīmēta nintedaniba un/vai tā metabolītu daudzums izdalījās pienā ($\leq 0,5\%$ no ievadītās devas).

2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām netika iegūti pierādījumi par nintedaniba kancerogēno potenciālu.

Genotoksicitātes pētījumos neatklāja nintedaniba mutagēnu potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vidējas virknes triglicerīdi
Lauroilmakrogoliglicerīdi
Lecitīns (E322)

Kapsulas apvalks

Želatīns
Glicerīns
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Amonija hidroksīds
Propilēnglikols (E1520)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas

Ir pieejami šādi Nintedanib Accord 100 mg mīksto kapsulu iepakojuma lielumi:
- alumīnija/alumīnija blisteri ar 30, 60 un 120 mīkstajām kapsulām (kompleksais iepakojums ar 2 kastītēm pa 60 mīkstajām kapsulām katrā);
- alumīnija/alumīnija perforēti dozējamo vienību blisteri ar 30 x 1, 60 x 1 un 120 x 1 mīkstajām kapsulām (kompleksais iepakojums ar 2 kastītēm pa 60 x 1 mīkstajām kapsulām katrā).

Nintedanib Accord 150 mg mīkstās kapsulas

Ir pieejami šādi Nintedanib Accord 150 mg mīksto kapsulu iepakojuma lielumi:
- alumīnija/alumīnija blisteri ar 30 un 60 mīkstajām kapsulām;
- alumīnija/alumīnija perforēti dozējamo vienību blisteri ar 30 x 1 un 60 x 1 mīkstajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja notiek saskare ar kapsulas saturu, nekavējoties jāmazgā rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona

Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas

EU/1/24/1803/001

EU/1/24/1803/002

EU/1/24/1803/003

EU/1/24/1803/004

EU/1/24/1803/005

EU/1/24/1803/006

Nintedanib Accord 150 mg mīkstās kapsulas

EU/1/24/1803/007

EU/1/24/1803/008

EU/1/24/1803/009

EU/1/24/1803/010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nīderlande

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (100 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 100 mg nintedaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecītnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

mīkstās kapsulas
30 mīkstās kapsulas
60 mīkstās kapsulas
30 x 1 mīkstā kapsula
60 x 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1803/001
EU/1/24/1803/002
EU/1/24/1803/004
EU/1/24/1803/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀRAKSTĀ

Nintedanib Accord 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE (100 mg, kompleksais iepakojums ar 60 mīkstajām kapsulām, bezBlue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 100 mg nintedaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 mīkstās kapsulas. Kompleksā iepakojuma daļa, nevar pārdot atsevišķi.
60 x 1 mīkstā kapsula. Kompleksā iepakojuma daļa, nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1803/003
EU/1/24/1803/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILARAKSTĀ

Nintedanib Accord 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (100 mg, kompleksais iepakojums ar 120 kapsulām, arBlue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 100 mg nintedaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecītnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kompleksais iepakojums: 120 mīkstās kapsulas (2 iepakojumi ar 60 kapsulām).
Kompleksais iepakojums: 120 mīkstās kapsulas (2 iepakojumi ar 60 x 1 kapsulu).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1803/003
EU/1/24/1803/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nintedanib Accord 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (150 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Accord 150 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 150 mg nintedaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecītnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

mīkstās kapsulas
30 mīkstās kapsulas
60 mīkstās kapsulas
30 x 1 mīkstā kapsula
60 x 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1803/007
EU/1/24/1803/008
EU/1/24/1803/009
EU/1/24/1803/010

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nintedanib Accord 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERIS (100 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas

nintedanibum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšējīgai lietošanai.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERIS (150 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Accord 150 mg mīkstās kapsulas

nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas nintedanibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nintedanib Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nintedanib Accord lietošanas
3. Kā lietot Nintedanib Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nintedanib Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nintedanib Accord un kādam nolūkam to lieto

Nintedanib Accord satur aktīvo vielu nintedanibu, zāles, kas pieder tā saukto tirozīna kināzes inhibitoru zāļu grupai, un to lieto idiopātiskas pulmonālās fibrozes (IPF), citu hronisku fibrozējošu intersticiālu plaušu slimību (ILD) ar progresējošu fenotipu un ar sistēmisku sklerozi saistītas intersticiālas plaušu slimības (SSc-ILD) ārstēšanai pieaugušajiem.

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

IPF ir stāvoklis, kura gadījumā plaušu audi sabiezē, sacietē un laika gaitā sarētojas. Tā rezultātā rētaudi samazina spēju pārnest skābekli no plaušām uz asinsriti, un kļūst grūtāk dziļi elpot. Nintedanib Accord palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu

Bez IPF sastopamas arī citas slimības, kuru gadījumā plaušu audi sabiezē, kļūst neelastīgi un laika gaitā sarētojas (plaušu fibroze), un šīs izmaiņas arvien pasliktinās (progresējošs fenotips). Šādu slimību piemēri ir hipersensitīvs pneimonīts, autoimūnas ILD (piemēram, ar reimatoīdo artrītu saistīta ILD), idiopātiska nespecifiska intersticiāla pneimonija, neklasificēta idiopātiska intersticiāla pneimonija un citas ILD. Nintedanib Accord palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Sistēmiskā skleroze (SSc), zināma arī kā sklerodermija, ir reta hroniska autoimūna slimība, kas ietekmē saistaudus daudzās organisma daļās. SSc izraisa ādas un citu iekšējo orgānu, piemēram, plaušu, fibrozi (rētošanos un elastības samazināšanos). Ja plaušas skar fibroze, to sauc par intersticiālu plaušu slimību (ILD), un tāpēc šo stāvokli sauc par SSc-ILD. Fibroze plaušās samazina spēju pārnest skābekli asinsritē, kā arī samazinās elpošanas spēja. Nintedanib Accord palīdz samazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Nintedanib Accord lietošanas

Nelietojiet Nintedanib Accord šādos gadījumos:

- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jums ir alerģija pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nintedanib Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi vai palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā;
- ja Jums ir vai ir bijuši ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenpropumonu vai heparīnu), lai novērstu asins recekļu veidošanos;
- ja Jūs lietojat pifrenidonu, jo tas var paaugstināt caurejas, sliktas dūšas, vemšanas un aknu darbības traucējumu risku;
- ja Jums ir vai ir bijuši sirds darbības traucējumi (piemēram, sirdslēkme);
- ja Jums nesen ir bijusi ķirurģiska operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc, ja Jums paredzēta ķirurģiska operācija, parasti ārstēšanu ar Nintedanib Accord uz laiku pārtrauks. Ārsts izlems, kad atsākt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir patoloģiski augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija);
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienīgā.

Pamatojoties uz šo informāciju, ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Ārsts šo analīžu rezultātus apspriedīs ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Nintedanib Accord.

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums sākas caureja. Caureju ir svarīgi ārstēt agrīni (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša (nelabums);
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltās daļas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšas vai brūnas krāsas (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, asiņošana vai asinsizplūdumi rodas vieglāk nekā parasti, vai noguruma sajūta. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sienas muskulatūras sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par caurumu zarnās (kuņģa un zarnu trakta perforāciju). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijusi peptiska čūla vai divertikuloze, vai vienlaicīgi tiek ārstēti ar pretiekaisuma zālēm (NPL) (lieto, lai mazinātu sāpes un pietūkumu) vai steroīdiem (lieto pret iekaisumu un alerģiju), jo tas var paaugstināt šo risku;
- ja Jums ir stipras sāpes vai krampji vēderā, sarkanas asinis fēcēs vai caureja, jo tie var būt nepietiekamas asins piegādes izraisīti zarnu iekaisuma simptomi;
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta kādā ekstremitātē, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā vēnā (asinsvada veids);
- ja Jums ir spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī (parasti ķermeņa kreisajā pusē), sāpes kaklā, žoklī, plecā vai rokā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja Jums ir liela asiņošana;
- ja Jums rodas zilumi, asiņošana, drudzis, nogurums un apjukums. Tas var liecināt par asinsvadu bojājumiem, kas zināmi kā trombotiska mikroangiopātija (TMA).

Bērni un pusaudži

Nintedanib Accord nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Nintedanib Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu izcelsmes zālēm un bezrecepšu zālēm.

Nintedanib Accord var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi blakusparādību (skatīt 4. punktu) risku var paaugstināt šādas zāles:

- zāles, ko lieto sēnišu infekciju ārstēšanai (ketokonazols);
- zāles, ko lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai (eritromicīns);
- zāles, kas ietekmē imūno sistēmu (ciklosporīns).

Nintedanība līmeni asinīs un tādējādi Nintedanib Accord efektivitāti var pazemināt, piemēram, šādas zāles:

- antibiotiskais līdzeklis, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (rifampicīns);
- zāles krampju ārstēšanai (karbamazepīns, fenitoīns);
- augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai (asinszāle).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam un izraisīt iedzimtus defektus.

Pirms Nintedanib Accord terapijas uzsākšanas Jums jāveic grūtniecības tests, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, uzsākot Nintedanib Accord lietošanu, Nintedanib Accord lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām ir jāizmanto augsti efektīva kontracepcijas metode, lai novērstu grūtniecību.
- Vispiemērotākās kontracepcijas metodes Jums ir jāpārrunā ar ārstu.
- Vemšana un/vai caureja, kā arī citi kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi var ietekmēt iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, uzsūkšanos un var samazināt to efektivitāti. Tādēļ, ja Jums rodas kāds no šiem traucējumiem, konsultējieties ar ārstu par citas, piemērotākas kontracepcijas metodes lietošanu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Nintedanib Accord Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr ārstējaties ar Nintedanib Accord, jo ir iespējams kaitējuma risks ar krūti barotam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nintedanib Accord maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja nejutaties vesels.

Nintedanib Accord satur leicīnu

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret soju vai zemesriekstiem (skatīt 2. punktu).

3. Kā lietot Nintedanib Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 100 mg kapsula divas reizes dienā (kopā 200 mg dienā). Lietojiet kapsulas divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku apmēram vienā un tajā pašā diennakts laikā, piemēram, vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā. Tas nodrošina stabila nintedanība līmeņa uzturēšanu asinsritē. Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, un nekošļājiet kapsulas. Kapsulas ieteicams lietot kopā ar uzturu, tas ir, ēšanas laikā, tieši pirms vai pēc ēšanas. Neatveriet vai nesasmalciniet kapsulu (skatīt 5. punktu).

Nelietojiet vairāk par ieteicamo Nintedanib Accord devu – divas 100 mg kapsulas dienā.

Ja Jums ir ieteicamās devas (divas Nintedanib Accord 100 mg kapsulas dienā) nepanesība (skatīt iespējamās blakusparādības 4. punktā), ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu. Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu patstāvīgi, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja esat lietojis Nintedanib Accord vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Nintedanib Accord

Nelietojiet divas kapsulas vienlaicīgi, ja esat aizmirsis(-usi) lietot iepriekšējo devu. Lietojiet nākamo Nintedanib Accord 100 mg devu nākamajā plānotajā lietošanas reizē saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Nintedanib Accord

Nepārtrauciet lietot Nintedanib Accord, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu tik ilgi, cik ārsts tās Jums ir parakstījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Īpaša uzmanība jāpievērš, ja ārstēšanas laikā ar Nintedanib Accord Jums rodas šādas blakusparādības:

Caureja (ļoti bieži, var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

caureja var izraisīt organisma atūdeņošanos: šķidruma un svarīgu sāļu (elektrolītu, piemēram, nātrija un kālija) zudumu organismā. Ievērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc iespējas ātrāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu.

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm novēroja citas šādas blakusparādības.

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības.

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- asiņošana;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdslēkme;

- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteīnūrija).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīgā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ķermeņa masas samazināšanās;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- asiņošana;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;
- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdslēkme;
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteīnūrija).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīgā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- resnās zarnas iekaisums;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- nieru mazspēja;
- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- izsitumi;
- nieze.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirdslēkme;
- pankreatīts;
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- asinsvada sienu paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirisma un artēriju disekcijas);
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nintedanib Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris, kurā ir kapsulas, ir atvērts vai kapsula ir salauzta. Ja Jūs saskaraties ar kapsulas saturu, nekavējoties nomazgājiet rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 3. punktu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nintedanib Accord satur

- Aktīvā viela ir nintedanibs. Katra mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 100 mg nintedaniba.
- Citas sastāvdaļas:
 - Kapsulas saturs: vidējas virknes triglicerīdi, lauroilpolioksil-6 glicerīdi, lecitīns (E322) (skatīt 2. punktu)
 - Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
 - Apdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), amonija hidroksīds un propilēnglikols (E1520)

Nintedanib Accord ārējais izskats un iepakojums

Nintedanib Accord 100 mg kapsulas ir aptuveni 16 mm, oranži-dzeltenas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas, mīkstās želatīna kapsulas ar apdruku "JF1" melnā krāsā, kapsula satur spīgti zaļi-

dzeltenas līdz gaiši dzeltenas krāsas suspensiju.

Ir pieejami divi Nintedanib Accord 100 mg kapsulu iepakojuma lielumi:

- alumīnija/alumīnija blisteri ar 30, 60 un 120 mīkstajām kapsulām (kompleksais iepakojums ar 2 kastītēm pa 60 mīkstajām kapsulām katrā);
- alumīnija/alumīnija perforēti dozējamo vienību blisteri ar 30 x 1, 60 x 1 un 120 x 1 mīkstajām kapsulām (kompleksais iepakojums ar 2 kastītēm pa 60 x 1 mīkstajām kapsulām katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nīderlande

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tāl.: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Nintedanib Accord 150 mg mīkstās kapsulas nintedanibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nintedanib Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nintedanib Accord lietošanas
3. Kā lietot Nintedanib Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nintedanib Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nintedanib Accord un kādam nolūkam to lieto

Nintedanib Accord satur aktīvo vielu nintedanibu, zāles, kas pieder tā saukto tirozīna kināzes inhibitoru zāļu grupai, un to lieto idiopātiskas pulmonālās fibrozes (IPF), citu hronisku fibrozējošu intersticiālu plaušu slimību (ILD) ar progresējošu fenotipu un ar sistēmisku sklerozi saistītas intersticiālas plaušu slimības (SSc-ILD) ārstēšanai pieaugušajiem.

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

IPF ir stāvoklis, kura gadījumā plaušu audi sabiezē, sacietē un laika gaitā sarētojas. Tā rezultātā rētaudi samazina spēju pārnest skābekli no plaušām uz asinsriti, un kļūst grūtāk dziļi elpot. Nintedanib Accord palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu

Bez IPF sastopamas arī citas slimības, kuru gadījumā plaušu audi sabiezē, kļūst neelastīgi un laika gaitā sarētojas (plaušu fibroze), un šīs izmaiņas arvien pasliktinās (progresējošs fenotips). Šādu slimību piemēri ir hipersensitīvs pneimonīts, autoimūnas ILD (piemēram, ar reimatoīdo artrītu saistīta ILD), idiopātiska nespecifiska intersticiāla pneimonija, neklasificēta idiopātiska intersticiāla pneimonija un citas ILD. Nintedanib Accord palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Sistēmiskā skleroze (SSc), zināma arī kā sklerodermija, ir reta hroniska autoimūna slimība, kas ietekmē saistaudus daudzās organisma daļās. SSc izraisa ādas un citu iekšējo orgānu, piemēram, plaušu, fibrozi (rētošanos un elastības samazināšanos). Ja plaušas skar fibroze, to sauc par intersticiālu plaušu slimību (ILD), un tāpēc šo stāvokli sauc par SSc-ILD. Fibroze plaušās samazina spēju pārnest skābekli asinsritē, kā arī samazinās elpošanas spēja. Nintedanib Accord palīdz samazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Nintedanib Accord lietošanas

Nelietojiet Nintedanib Accord šādos gadījumos:

- ja esat grūtniece;
- ja Jums ir alerģija pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nintedanib Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi vai palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā;
- ja Jums ir vai ir bijuši ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenpropumonu vai heparīnu), lai novērstu asins recekļu veidošanos;
- ja Jūs lietojat pifrenidonu, jo tas var paaugstināt caurejas, sliktas dūšas, vemšanas un aknu darbības traucējumu risku;
- ja Jums ir vai ir bijuši sirds darbības traucējumi (piemēram, sirdslēkme);
- ja Jums nesen ir bijusi ķirurģiska operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc, ja Jums paredzēta ķirurģiska operācija, parasti ārstēšanu ar Nintedanib Accord uz laiku pārtrauks. Ārsts izlems, kad atsākt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir patoloģiski augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija);
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienīgā.

Pamatojoties uz šo informāciju, ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Ārsts šo analīžu rezultātus apspriedīs ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Nintedanib Accord.

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums sākas caureja. Caureju ir svarīgi ārstēt agrīni (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša (nelabums);
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltās daļas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšas vai brūnas krāsas (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, asiņošana vai asinsizplūdumi rodas vieglāk nekā parasti, vai noguruma sajūta. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sienas muskulatūras sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par caurumu zarnās (kuņģa un zarnu trakta perforāciju). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijusi peptiska čūla vai divertikuloze, vai vienlaicīgi tiek ārstēti ar pretiekaisuma zālēm (NPL) (lieto, lai mazinātu sāpes un pietūkumu) vai steroidiem (lieto pret iekaisumu un alerģiju), jo tas var paaugstināt šo risku;
- ja Jums ir stipras sāpes vai krampji vēderā, sarkanas asinis fēcēs vai caureja, jo tie var būt nepietiekamas asins piegādes izraisīti zarnu iekaisuma simptomi;
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta kādā ekstremitātē, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā vēnā (asinsvada veids);
- ja Jums ir spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī (parasti ķermeņa kreisajā pusē), sāpes kaklā, žoklī, plecā vai rokā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja Jums ir liela asiņošana;
- ja Jums rodas zilumi, asiņošana, drudzis, nogurums un apjukums. Tas var liecināt par asinsvadu bojājumiem, kas zināmi kā trombotiska mikroangiopātija (TMA).

Bērni un pusaudži

Nintedanib Accord nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Nintedanib Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu izcelsmes zālēm un bezrecepšu zālēm.

Nintedanib Accord var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi blakusparādību (skatīt 4. punktu) risku var paaugstināt, piemēram, šādas zāles:

- zāles, ko lieto sēnišu infekciju ārstēšanai (ketokonazols);
- zāles, ko lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai (eritromicīns);
- zāles, kas ietekmē imūno sistēmu (ciklosporīns).

Nintedanība līmeni asinīs un tādējādi Nintedanib Accord efektivitāti var pazemināt, piemēram, šādas zāles:

- antibiotiskais līdzeklis, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (rifamicīns);
- zāles krampju ārstēšanai (karbamazepīns, fenitoīns);
- augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai (asinszāle).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam un izraisīt iedzimtus defektus.

Pirms Nintedanib Accord terapijas uzsākšanas Jums jāveic grūtniecības tests, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, uzsākot Nintedanib Accord lietošanu, Nintedanib Accord lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām ir jāizmanto augsti efektīva kontracepcijas metode, lai novērstu grūtniecību.
- Vispiemērotākās kontracepcijas metodes Jums ir jāpārrunā ar ārstu.
- Vemšana un/vai caureja, kā arī citi kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi var ietekmēt iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, uzsūkšanos un var samazināt to efektivitāti. Tādēļ, ja Jums rodas kāds no šiem traucējumiem, konsultējieties ar ārstu par citas, piemērotākas kontracepcijas metodes lietošanu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Nintedanib Accord Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr ārstējaties ar Nintedanib Accord, jo ir iespējams kaitējuma risks ar krūti barotam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nintedanib Accord maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja nejutaties vesels.

Nintedanib Accord satur leicīnu

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret soju vai zemesriekstiem (skatīt 2. punktu).

3. Kā lietot Nintedanib Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 150 mg kapsula divas reizes dienā (kopā 300 mg dienā). Lietojiet kapsulas divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku apmēram vienā un tajā pašā diennakts laikā, piemēram, vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā. Tas nodrošina stabila nintedanība līmeņa uzturēšanu asinsritē. Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, un nekošļājiet kapsulas. Kapsulas ieteicams lietot kopā ar uzturu, tas ir, ēšanas laikā, tieši pirms vai pēc ēšanas. Neatveriet vai nesasmalciniet kapsulu (skatīt 5. punktu).

Nelietojiet vairāk par ieteicamo Nintedanib Accord devu – divas 150 mg kapsulas dienā.

Ja Jums ir ieteicamās devas (divas Nintedanib Accord 150 mg kapsulas dienā) nepanesība (skatīt iespējamās blakusparādības 4. punktā), ārsts var samazināt Nintedanib Accord dienas devu. Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu patstāvīgi, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ārsts var samazināt Jums ieteicamo devu līdz 100 mg divas reizes dienā (kopā 200 mg dienā). Šādā gadījumā ārsts Jūsu ārstēšanai parakstīs Nintedanib Accord 100 mg mīkstās kapsulas. Nelietojiet vairāk par ieteicamo devu divas Nintedanib Accord 100 mg kapsulas dienā, ja Jūsu dienas deva ir samazināta līdz 200 mg dienā.

Ja esat lietojis Nintedanib Accord vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Nintedanib Accord

Nelietojiet divas kapsulas vienlaicīgi, ja esat aizmirsis(-usi) lietot iepriekšējo devu. Lietojiet nākamo Nintedanib Accord 150 mg devu nākamajā plānotajā lietošanas reizē saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Nintedanib Accord

Nepārtrauciet lietot Nintedanib Accord, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu tik ilgi, cik ārsts tās Jums ir parakstījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Īpaša uzmanība jāpievērš, ja ārstēšanas laikā ar Nintedanib Accord, Jums rodas šādas blakusparādības:

Caureja (ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

caureja var izraisīt organisma atūdeņošanos: šķidruma un svarīgu sāļu (elektrolītu, piemēram, nātrija un kālija) zudumu organismā. Ievērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc iespējas ātrāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu.

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm novēroja citas šādas blakusparādības.

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības.

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- asiņošana;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;

- nopietni aknu darbības traucējumi;
- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdslēkme;
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīnā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ķermeņa masas samazināšanās;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- asiņošana;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;
- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdslēkme;
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīnā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- resnās zarnas iekaisums;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- nieru mazspēja;
- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- izsitumi;
- nieze.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirdslēkme;
- pankreatīts;
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- asinsvada sienu paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirisma un artēriju disekcijas);
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteīnūrija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nintedanib Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris, kurā ir kapsulas, ir atvērts vai kapsula ir salauzta. Ja Jūs saskaraties ar kapsulas saturu, nekavējoties nomazgājiet rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 3. punktu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nintedanib Accord satur

- Aktīvā viela ir nintedanibs. Katra mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas ir atbilst 150 mg nintedaniba.
- Citas sastāvdaļas:
 - Kapsulas saturs: vidējas virknes triglicerīdi, lauroilpolioksil-6 glicerīdi, lecītīns (E322) (skatīt 2. punktu)
 - Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
 - Apdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), amonija hidroksīds un propilēnglikols (E1520)

Nintedanib Accord ārējais izskats un iepakojums

Nintedanib Accord 150 mg kapsulas ir aptuveni 18 mm, brūnas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas, mīkstās želatīna kapsulas ar apdruku "JF2" melnā krāsā, kapsula satur spilgti zaļi-dzeltenas līdz gaiši dzeltenas krāsas suspensiju.

Ir pieejami divi Nintedanib Accord 150 mg kapsulu iepakojuma lielumi:

- alumīnija/alumīnija blisteri ar 30 un 60 mīkstajām kapsulām;
- alumīnija/alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri ar 30 x 1 un 60 x 1 mīkstajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nīderlande

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tālr.: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.