

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule
Nintedanib Accord 150 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule

Ena mehka kapsula vsebuje nintedanib esilat, enakovreden 100 mg nintedaniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 100 mg mehka kapsula vsebuje 1,2 mg sojinega lecitina.

Nintedanib Accord 150 mg mehke kapsule

Ena mehka kapsula vsebuje nintedanib esilat, enakovreden 150 mg nintedaniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 150 mg mehka kapsula vsebuje 1,8 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule

Približno 16 mm velika, neprozorna, podolgovata mehka želatinasta mehka kapsula v barvi breskve, s črno natisnjeno oznako »JF1«, ki vsebuje svetlo zelenkasto rumeno do blede rumeno obarvano suspenzijo.

Nintedanib Accord 150 mg mehke kapsule

Približno 18 mm velika, neprozorna, podolgovata mehka želatinasta mehka kapsula rjave barve, s črno natisnjeno oznako »JF2«, ki vsebuje svetlo zelenkasto rumeno do blede rumeno obarvano suspenzijo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nintedanib Accord je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF).

Zdravilo Nintedanib Accord je indicirano tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (ILD, *interstitial lung diseases*) s progresivnim fenotipom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Nintedanib Accord je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z intersticijsko pljučno boleznijo, povezano s sistemsko sklerozo (SSc-ILD).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem bolezni, za katere je zdravilo Nintedanib Accord odobreno.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, ki ga je treba jemati v približno 12-urnem razmiku.

Odmerek po 100 mg dvakrat na dan se priporoča samo za uporabo pri bolnikih, ki ne prenašajo odmerka po 150 mg dvakrat na dan.

Če bolnik pozabi vzeti priporočeni odmerek, naj ga ponovno vzame ob naslednjem načrtovanem času. Bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka, če odmerek izpusti. Ne sme se prekoračiti največjega priporočenega dnevnega odmerka 300 mg.

Prilagajanja odmerka

Poleg simptomatskega zdravljenja, če je potrebno, lahko obravnava neželenih učinkov pri zdravlilu Nintedanib Accord (glejte poglavji 4.4 in 4.8) vključuje zmanjšanje odmerka in začasno prekinitvev, dokler specifični neželeni učinek ne bo izzvenel do ravni, ki omogoča nadaljevanje zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Nintedanib Accord lahko nadaljujete s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan) ali z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan). Če bolnik ne prenaša odmerka po 100 mg dvakrat na dan, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib Accord ukiniti.

Če so driska, navzea in/ali bruhanje še vedno prisotni kljub ustrezni podporni oskrbi (vključno z antiemetičnim zdravljenjem), je morda treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan) ali s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan). V primeru, da huda driska, navzea in/ali bruhanje kljub simptomatskemu zdravljenju vztrajajo, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib Accord ukiniti (glejte poglavje 4.4).

V primeru prekinitvev zaradi zvišanja vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT) na > 3x zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN-upper limit of normal), se lahko zdravljenje z zdravilom Nintedanib Accord po vrnitvi vrednosti aminotransferaz na izhodiščno raven nadaljuje z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan), nato pa se lahko poveča na polni odmerek (150 mg dvakrat na dan) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nintedanib Accord pri otrocih, starih 0–18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih na splošno niso opazili razlike glede varnosti in učinkovitosti. Začetnega odmerka ni treba vnaprej prilagoditi na podlagi starosti bolnika. Vendar je verjetneje, da bodo bolniki, stari 75 let ali več, potrebovali zmanjšanje odmerka za obvladovanje neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro začetnega odmerka ni treba prilagajati. Varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike nintedaniba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) niso proučevali.

Jetrna okvara

Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je priporočeni odmerek zdravila Nintedanib Accord 100 mg dvakrat dnevno na približno 12 ur. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je treba razmisliti o možnosti začasne ali dokončne prekinitve zdravljenja zaradi obvladovanja neželenih učinkov. Varnosti in učinkovitosti zdravila Nintedanib Accord niso proučili pri bolnikih z jetrno okvaro, razvrščeno kot B ali C po Child Pughovi lestvici. Zdravljenja bolnikov z zmerno (Child Pugh B) in hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro z zdravilom Nintedanib Accord se ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Nintedanib Accord je namenjeno peroralni uporabi. Kapsule je treba zaužiti s hrano, pogoltniti cele z vodo; ne sme se jih žvečiti. Kapsule se ne sme odpreti ali drobiti (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- Preobčutljivost na nintedanib, arašide ali sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni prebavil

Driska

V kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1) je bila driska najpogostejši neželeni učinek prebavil, o katerem so poročali (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov je bil neželen učinek blag do zmeren in se je pojavil v prvih 3 mesecih zdravljenja.

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih primerih driske s posledično dehidracijo in elektrolitskimi motnjami. Bolnike je treba zdraviti takoj, ko se pojavijo prvi znaki, in sicer z ustrezno hidracijo in zdravili proti driski, npr. loperamidom, včasih je treba zmanjšati odmerek ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje z nintedanibom lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan) ali s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan). Pri trdovratni hudi driski, ki se na simptomatsko zdravljenje ne odziva, je treba zdravljenje z nintedanibom ukiniti.

Navzea in bruhanje

Pogosta neželena učinka prebavil sta bila navzea in bruhanje (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov z navzeo in bruhanjem je bil dogodek blag do zmeren. V kliničnih preskušanjih so zaradi navzee ukiniteli zdravljenje z nintedanibom pri do 2,1 % bolnikov, zaradi bruhanja pa so zdravljenje z nintedanibom prekinili pri do 1,4 % bolnikov.

Pri trdovratnih simptomih, ki kljub podporni oskrbi ne izginejo (vključno z zdravljenjem z antiemetiki), je morda treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan) ali s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan). Pri trdovratnih simptomih je treba zdravljenje z nintedanibom ukiniti.

Delovanje jeter

Varnosti in učinkovitosti nintedaniba niso proučevali pri bolnikih z zmerno (Child Pugh B) ali hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro. Zato zdravljenje z nintedanibom za te bolnike ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2). Na podlagi večje izpostavljenosti se lahko poveča tudi tveganje za neželene učinke pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A). Bolnike z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je treba zdraviti z nižjim odmerkom nintedaniba (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri zdravljenju z nintedanibom so opazili poškodbe jeter, povzročene z zdravilom, vključno s hudo poškodbo jeter s smrtnim izidom. Večina jetrnih dogodkov se je pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja. Zato je treba pred uvedbo zdravljenja z nintedanibom in v prvem mesecu zdravljenja določiti raven jetrnih aminotransferaz in bilirubina. Bolnike je treba v naslednjih dveh mesecih zdravljenja spremljati v rednih intervalih, nato pa periodično, npr. ob vsakem obisku bolnika ali kot je klinično indicirano.

Povečanja jetrnih encimov (ALT, AST, alkalne-fosfataze v krvi (ALKP) in gama-glutamilttransferaze (GGT), glejte poglavje 4.8) in bilirubina so bila v večini primerov reverzibilna po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe. Če so izmerjene vrednosti transaminaze (AST ali ALT) > 3 x ULN, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitvev zdravljenja z nintedanibom, bolnika pa je treba natančno spremljati. Ko se transaminaze vrnejo na izhodiščne vrednosti, se lahko zdravljenje z nintedanibom nadaljuje s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan) ali z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat

na dan), nato pa postopoma zvišuje do polnega odmerka (glejte poglavje 4.2). Če so zvišane vrednosti jetrnih testov povezane s kliničnimi znaki ali simptomi poškodbe jeter, npr. z zlatenico, je treba zdravljenje z nintedanibom trajno ukiniti. Raziskati je treba alternativne vzroke za zvečanje jetrnih encimov.

Pri bolnikih z majhno telesno maso (< 65 kg), bolnikih azijske rase in ženskah obstaja večje tveganje za povečanje ravni jetrnih encimov. Izpostavljenost nintedanibu se linearno veča z bolnikovo starostjo, kar lahko povzroči večje tveganje za povečanje ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 5.2). Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov s temi dejavniki tveganja.

Delovanje ledvic

Pri uporabi nintedaniba so poročali o primerih ledvične okvare/odpovedi, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z nintedanibom je treba bolnike spremljati, posebna pozornost pa je potrebna pri tistih bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za ledvično okvaro/odpoved. V primeru ledvične okvare/odpovedi je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.2, Prilaganje odmerka).

Krvavitev

Zaviranje receptorja vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGFR-*vascular endothelial growth factor receptor*) lahko poveča tveganje za krvavitve.

Bolniki z znanim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z dedno nagnjenostjo h krvavitvam ali tisti, ki so pred začetkom zdravljenja z zdravilom prejeli polne odmerke antikoagulantov, niso bili vključeni v klinična preskušanja. V obdobju trženja zdravila so poročali o neresnih in resnih krvavitvah, od katerih je bilo nekaj s smrtnim izidom (vključno pri bolnikih, ki niso zdravljeni z antikoagulantami, in tistih, ki so zdravljeni z antikoagulantami ali drugimi zdravili, ki bi lahko povzročili krvavitve). Zato se lahko ti bolniki z nintedanibom zdravijo le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj.

Arterijski trombembolični dogodki

Bolniki z miokardnim infarktom ali možgansko kapjo v nedavni anamnezi so bili iz kliničnih preskušanj izključeni. V kliničnih preskušanjih so o arterijskih trombemboličnih dogodkih poročali redko (INPULSIS: 2,5 % pri bolnikih v skupini z nintedanibom in 0,7 % pri bolnikih v skupini s placebom; INBUILD 0,9 % pri bolnikih v skupini z nintedanibom in 0,9 % pri bolnikih v skupini s placebom; SENCIS: 0,7 % pri bolnikih v skupini z nintedanibom in 0,7 % pri bolnikih v skupini s placebom). V preskušanju INPULSIS je doživel miokardni infarkt večji odstotek bolnikov v skupini z nintedanibom (1,6 %) v primerjavi s skupino s placebom (0,5 %), medtem ko so bili neželeni učinki, ki kažejo na ishemično bolezen srca, enakomerno razporejeni med skupino z nintedanibom in skupino s placebom. V preskušanju INBUILD so o miokardnem infarktu poročali z nizko pogostnostjo: pri 0,9 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 0,9 % bolnikov v skupini s placebom. V preskušanju SENCIS so o miokardnem infarktu poročali z nizko pogostnostjo v skupini, ki je prejela placebo (0,7 %), v skupini, ki je prejela nintedanib, pa o njem niso poročali.

Pri zdravljenju bolnikov z večjim srčnožilnim tveganjem, vključno z znano koronarno arterijsko boleznijo, je potrebna previdnost. Če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi akutne miokardne ishemije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo nintedaniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Venska trombembolija

V kliničnih preskušanjih niso opazili povečanega tveganja za vensko trombembolijo pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom. Zaradi mehanizma delovanja nintedaniba je lahko pri bolnikih tveganje za trombembolične dogodke večje.

Predrtje prebavil in ishemični kolitis

V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost bolnikov s predrtjem do 0,3 % tako v preizkusni kot tudi v kontrolni skupini. Zaradi mehanizma delovanja nintedaniba je lahko pri bolnikih tveganje za predrtja prebavil večje. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih predrtja prebavil in primerih ishemičnega kolitisa, od katerih jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. Posebno pozornost je treba nameniti zdravljenju bolnikov s predhodno abdominalno operacijo, peptično razjedo, divertikularno boleznijo v anamnezi ali bolnikom, ki sočasno jemljejo kortikosteroide ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Nintedanib se lahko uvede najmanj 4 tedne po abdominalni operaciji. Zdravljenje z nintedanibom je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se pojavi predrtje prebavil ali ishemični kolitis. Izjemoma je dovoljeno nintedanib ponovno uvesti, ko ishemični kolitis povsem izzveni in po skrbni oceni bolnikovega stanja in drugih dejavnikov tveganja.

Nefrotska proteinurija in trombotična mikroangiopatija

V obdobju trženja zdravila so poročali o zelo malo primerih nefrotske proteinurije z okvaro delovanja ledvic ali brez nje. Histološki izvidi v posameznih primerih so bili skladni z glomerulno mikroangiopatijo z ledvičnimi trombusi ali brez njih. Po ukinitvi nintedaniba so simptomi izzveneli, v nekaterih primerih pa so opazili rezidualno proteinurijo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi nefrotskega sindroma, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Zaviralci poti VEGF so povezani s trombotično mikroangiopatijo (TMA), vključno z zelo malo kliničnimi primeri pri uporabi nintedaniba. Če se pri bolniku, ki prejema nintedanib, pojavijo laboratorijske ali klinične spremembe, povezane s TMA, je treba zdravljenje z nintedanibom prekiniti in skrbno oceniti, ali je prisotna TMA.

Hipertenzija

Dajanje nintedaniba lahko zviša krvni tlak. Sistemski krvni tlak je treba meriti periodično in kot je klinično indicirano.

Pljučna hipertenzija

Podatki o uporabi nintedaniba pri bolnikih s pljučno hipertenzijo je malo.

Bolniki z resno pljučno hipertenzijo (srčni indeks ≤ 2 l/min/m² ali parenteralni epoprostenol/treprostnil ali resna odpoved desnega prekata) so bili izključeni iz preskušanj INBUILD in SENCIS.

Nintedaniba se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo pljučno hipertenzijo.

Pri bolnikih z blago do zmerno pljučno hipertenzijo se priporoča pozorno spremljanje.

Zapleti s celjenjem ran

V kliničnih preskušanjih niso opazili večje pogostnosti slabšega celjenja ran. Zaradi mehanizma delovanja lahko nintedanib poslabša celjenje ran. Študij za proučevanje učinka nintedaniba na celjenje ran niso opravili. Nintedanib je zato dovoljeno uvesti ali v primeru perioperativne prekinitve nadaljevati njegovo jemanje le na podlagi klinične ocene ustreznega celjenja ran.

Sočasno dajanje s pirfenidonom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in pirfenidona preučevali pri bolnikih z IPF. Ti rezultati niso dokazali pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med nintedanibom in pirfenidonom, kadar se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 5.2). Zaradi podobnosti varnostnega profila obeh zdravil lahko pričakujemo kombinirane neželene reakcije, vključno z neželenimi učinki prebavil in jetrnimi neželenimi učinki. Razmerje med koristjo in tveganjem sočasnega zdravljenja s pirfenidonom ni bilo ugotovljeno.

Učinek na interval QT

V programu kliničnega preskušanja z nintedanibom niso opazili podaljšanja intervala QT (poglavje 5.1). Ker je znano, da nekateri drugi zaviralci tirozin-kinaze učinkujejo na interval QT, je

potrebna previdnost pri dajanju nintedaniba bolnikom, pri katerih se lahko razvije podaljšanje intervala QTc.

Alergijska reakcija

Znano je, da izdelki s sojo pri osebah z alergijo na sojo povzročajo alergijske reakcije, vključno z resno anafilaksijo. Pri bolnikih z znano alergijo na arašidove beljakovine je tveganje za resne reakcije na izdelke s sojo povečano.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib je substrat P-gp (glejte poglavje 5.2). Sočasno dajanje z močnim zaviralcem P-gp, ketokonazolom, je povečalo izpostavljenost nintedanibu za 1,61-krat na podlagi AUC in za 1,83-krat na podlagi C_{max} v namenskih študijah medsebojnega delovanja zdravil. V njih se je ob sočasnem dajanju močnega induktorja P-gp rifampicina izpostavljenost nintedanibu zmanjšala za 50,3 % na podlagi AUC in za 60,3 % na podlagi C_{max} v primerjavi z dajanjem samega nintedaniba. Pri sočasnem dajanju z nintedanibom lahko močni zaviralci P-gp (npr. ketokonazol, eritromicin ali ciklosporin) povečajo izpostavljenost nintedanibu. V teh primerih je treba pri bolnikih skrbno spremljati prenašanje nintedaniba. Zaradi neželenih učinkov bo zdravljenje z nintedanibom mogoče treba prekiniti, zmanjšati odmerek ali ukiniti zdravljenje z nintedanibom (glejte poglavje 4.2).

Močni induktorji P-gp (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) lahko zmanjšajo izpostavljenost nintedanibu. Razmisliti je treba o alternativnem sočasnem zdravilu, ki P-gp inducira le malo ali pa sploh ne.

Encimi citokroma (CYP)

Le manjši obseg biotransformacije nintedaniba poteka po poteh CYP. V predkliničnih študijah nintedanib in njegovi presnovki, prosta kislina BIBF 1202 in njen glukuronid BIBF 1202, niso zavirali ali inducirali encimov CYP (glejte poglavje 5.2). Na podlagi presnove s CYP velja, da je verjetnost medsebojnega delovanja zdravil z nintedanibom majhna.

Sočasno dajanje z drugimi zdravili

Sočasno dajanje nintedaniba s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi ni v pomembni meri spremenilo farmakokinetike peroralnih hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 5.2).

Sočasno dajanje nintedaniba z bosentanom ni spremenilo farmakokinetike nintedaniba (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Nintedanib lahko povzroči poškodbe ploda pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z nintedanibom ne zanosijo in naj ob uvedbi zdravljenja, med zdravljenjem z nintedanibom ter še najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo visokoučinkovite metode kontracepcije. Nintedanib nima pomembnega vpliva na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu in levonorgestrelu (glejte poglavje 5.2). Učinkovitost peroralnih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša zaradi bruhanja in/ali driske ali drugih stanj, ki lahko vplivajo na absorpcijo. Ženskam, ki jemljejo peroralne hormonske kontraceptive in pri katerih se pojavijo ta stanja, je treba svetovati, naj uporabljajo drugo visokoučinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi nintedaniba pri nosečnicah, vendar predklinične študije pri živalih kažejo, da ima lahko zdravilna učinkovina vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker lahko nintedanib tudi pri ljudeh poškoduje plod, se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3), pred zdravljenjem z nintedanibom in med zdravljenjem, kot je ustrezno, pa je treba opraviti test nosečnosti.

Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo zdravnika ali farmacevta, če med zdravljenjem z nintedanibom zanosijo.

Če bolnica med uporabo nintedaniba zanosi, je treba zdravljenje ukiniti in bolnico seznaniti z možno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni podatkov o izločanju nintedaniba in njegovih presnovkov v materino mleko. Predklinične študije kažejo, da se pri podganah v obdobju laktacije v mleko izloča majhna količina nintedaniba in njegovih presnovkov ($\leq 0,5$ % uporabljenega odmerka). Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z nintedanibom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Na podlagi predkliničnih preiskav ni znakov vpliva na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Študije subkronične in kronične toksičnosti niso pokazale, da bi sistemska izpostavljenost, primerljiva izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh, 150 mg dvakrat na dan, imela škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nintedanib Accord ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj bodo med vožnjo ali upravljanjem s stroji med zdravljenjem z zdravilom Nintedanib Accord previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila najpogostejši neželeni učinki, povezani z uporabo nintedaniba, vključujejo drisko, navzeo in bruhanje, bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase in zvečanje jetrnih encimov.

Za obravnavo izbranih neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje povzetek neželenih učinkov zdravila po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov po kategorijah pogostnosti

		Pogostnost	
Organski sistem prednostni izraz	idiopatska pljučna fibroza	druge kronične fibrozirajoče ILDs progressivnim fenotipom	intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
trombocitopenija	občasni	občasni	občasni
Presnovne in prehranske motnje			
zmanjšana telesna masa	pogosti	pogosti	pogosti
zmanjšani tek	pogosti	zelo pogosti	pogosti
dehidracija	občasni	občasni	neznana pogostnost
Srčne bolezni			
miokardni infarkt	občasni	občasni	neznana pogostnost
Žilne bolezni			
krvavitev (glejte poglavje 4.4)	pogosti	pogosti	pogosti
hipertenzija	občasni	pogosti	pogosti
anevrizme in disekcije arterij	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni prebavil			
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bolečine v trebuhu	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bruhanje	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	občasni	neznana pogostnost
kolitis	občasni	občasni	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
poškodba jeter zaradi zdravila	občasni	pogosti	občasni
zvečana vrednost jetrnih encimov	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvečana vrednost alanin- aminotransferaze (ALT)	pogosti	zelo pogosti	pogosti
zvečana vrednost aspartat- aminotransferaze (AST)	pogosti	pogosti	pogosti
zvečana vrednost gama-glutamil- transferaze (GGT)	pogosti	pogosti	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni	občasni	neznana pogostnost
zvečana vrednost alkalne-fosfataze v krvi (ALKP)	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaj	pogosti	pogosti	občasni
pruritus	občasni	občasni	občasni
alopecija	občasni	občasni	neznana pogostnost
Bolezni sečil			
ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost	neznana pogostnost	občasni
proteinurija	občasni	občasni	neznana pogostnost
Bolezni živčevja			
glavobol	pogosti	pogosti	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Driska

V kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1) je bil najpogostejši neželen učinek v prebavilih, o katerem so poročali, driska. Pri večini bolnikov je bil učinek blag do zmern. Več kot dve tretjini bolnikov, ki so imeli drisko, je o prvem pojavu driske poročalo že v prvih treh mesecih zdravljenja. Pri večini bolnikov so dogodke obravnavali z zdravlili proti driski, zmanjšanjem odmerka in prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Pregled pojavljanja driske v kliničnih preskušanjih je zajet v preglednici 2:

Preglednica 2: Driska v kliničnih preskušanjih v 52 tednih

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Driska	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Huda driska	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Driska, zaradi katere so zmanjšali odmere nintedaniba	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Driska, zaradi katere so ukinili zdravljenje z nintedanibom	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Zvečanje vrednosti jetrnih encimov

V preskušanjih INPULSIS so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4) poročali pri 13,6 % bolnikov, zdravljenih z nintedanibom, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 2,6 % bolnikov. V preskušanju INBUILD so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 22,6 % bolnikov, ki so prejeli nintedanib, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 5,7 % bolnikov. V preskušanju SENSCIS so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli nintedanib, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 3,1 % bolnikov. Zvečanja vrednosti jetrnih encimov so bila reverzibilna in niso povzročila klinično zaznavnega obolenja jeter.

Za nadaljnje informacije o posebnih populacijah, priporočene ukrepe in prilagajanje odmerjanja v primeru driske in zvečane vrednosti jetrnih encimov glejte poglavji 4.4 in 4.2.

Krvavitev

V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost bolnikov, pri katerih se je pojavila krvavitev, nekoliko višja pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, ali pa je bila med obema skupinama primerljiva (INPULSIS: pri 10,3 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 7,8 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 11,1 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 12,7 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 11,1 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 8,3 % bolnikov v skupini s placebom). Najpogostejša krvavitev, o kateri so poročali, je bila epistaksa, ki ni bila resna. Resne krvavitve so se pojavile z nizko pogostnostjo v 2 zdravljenih skupinah (INPULSIS: pri 1,3 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 1,4 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 0,9 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 1,5 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 1,4 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 0,7 % bolnikov v skupini s placebom).

Krvavitve v obdobju trženja zdravila vključujejo prebavila, dihala in osrednji živčni sistem, vendar niso omejene nanje, najbolj pogoste pa so krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Proteinurija

V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost bolnikov, pri katerih se je pojavila proteinurija, majhna in primerljiva med obema skupinama (INPULSIS: pri 0,8 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 0,5 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 1,5 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri 1,8 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 1,0 % bolnikov v skupini z nintedanibom in pri

0,0 % bolnikov v skupini s placebo). O nefrotskem sindromu v kliničnih preskušanjih niso poročali. V obdobju trženja zdravila so poročali o zelo malo primerih nefrotske proteinurije z okvaro delovanja ledvic ali brez nje. Histološki izvidi v posameznih primerih so bili skladni z glomerulno mikroangiopatijo z ledvičnimi trombusi ali brez njih. Po ukinitvi nintedaniba so simptomi izzveneli, v nekaterih primerih pa so opazili rezidualno proteinurijo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi nefrotskega sindroma, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ali zdravljenja za preveliko odmerjanje nintedaniba ni. Dva bolnika v programu onkologije sta dobivala prevelik odmerek do največ 600 mg dvakrat na dan do osem dni. Neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili skladni z znanim varnostnim profilom nintedaniba, tj. zvečanje vrednosti jetrnih encimov in prebavni simptomi. Oba bolnika sta po teh neželenih učinkih okrevala. V preskušanju INPULSIS je bil en bolnik nenamerno izpostavljen odmerku 600 mg na dan skupaj 21 dni. Neželeni učinek, ki ni bil ocenjen kot resen (nazofaringitis) se je pojavil in razrešil v obdobju nepravilnega odmerjanja, o drugih neželenih učinkih pa niso poročali. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje prekiniti in takoj uvesti ustrezne splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EX09.

Mehanizem delovanja

Nintedanib je zaviralec tirozin-kinaze v obliki majhne molekule, vključno z receptorji rastnega faktorja iz trombocitov (PDGFR-platelet derived growth factor receptors) α in β , receptorjev rastnega faktorja fibroblastov (FGFR-fibroblast growth factor receptors) 1–3 in receptorjev žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGFR-vascular endothelial growth factor receptors) 1-3. Poleg tega nintedanib zavira kinazo lck (za limfocite specifično tirozin-protein kinazo), kinazo lin (tirozin-protein kinazo lin), kinazo src (proto-onkogeno tirozin-protein kinazo src) in kinazo CSF1R (receptor kolonije spodbujajočega dejavnika 1). Nintedanib se kompetitivno veže na vezavno mesto adenozin trifosfata (ATP) teh kinaz in prepreči kaskade znotrajceličnega signaliziranja, ki so dokazano vključene v patogenezo remodeliranja fibrozne tkiva pri intersticijskih pljučnih boleznih.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* s človeškimi celicami so pokazale, da nintedanib zavira procese, za katere se sklepa, da so vključeni v začetek fibrozne patogeneze, sprostitve profibroznih mediatorjev iz monocitov periferne krvi in polarizacijo makrofagov v alternativno aktivirane makrofage. Izkazalo se je, da nintedanib zavira osnovne procese pri fibrozi organov, proliferaciji in migraciji fibroblastov ter njihovi transformaciji v aktiven miofibroblasten fenotip in pri izločanju izvenceličnega matriksa. V študijah na živalih je pri številnih modelih IPF, SSc/SSc-ILD, intersticijske pljučne bolezni, povezane z revmatoidnim artritisom (RA-ILD) in fibrozah drugih organov, nintedanib pokazal protivnetne učinke in protifibrozne učinke v pljučih, koži, srcu, ledvicah in jetrih. Nintedanib je dejaven tudi v žilah. Zmanjšal je apoptozo dermalnih mikrovaskularnih endotelijskih celic in omilil pljučno vaskularno remodeliranje, pri čemer je zmanjšal proliferacijo vaskularnih gladkomišičnih celic, debelino sten pljučnih žil in odstotek okludiranih pljučnih žil.

Klinična učinkovitost in varnost

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

Klinično učinkovitost nintedaniba so preučili pri bolnikih z IPF v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III z identično zasnovo (INPULSIS-1 (1199.32) in INPULSIS-2 (1199.34)). Bolniki s predvideno izhodiščno vrednostjo FVC < 50 % ali predvideno izhodiščno vrednostjo difuzijske zmogljivosti za ogljikov monoksid (DLCO korigirano z vrednostjo hemoglobina) < 30 %, so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Bolnike so v razmerju 3:2 randomizirali za 52-tedensko zdravljenje z nintedanibom 150 mg ali placebom dvakrat na dan.

Primarni opazovani dogodek je bila letna stopnja upada forsirane vitalne kapacitete (FVC-*Forced Vital Capacity*). Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili sprememba skupnega seštevka od izhodišča po vprašalniku o dihanju bolnišnice Saint George (SGRQ-*Saint George's Respiratory Questionnaire*) v 52. tednu in čas do prvega akutnega poslabšanja IPF.

Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) se je značilno zmanjšala pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Učinek zdravljenja je bil v obeh preskušanjih skladen. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 3.

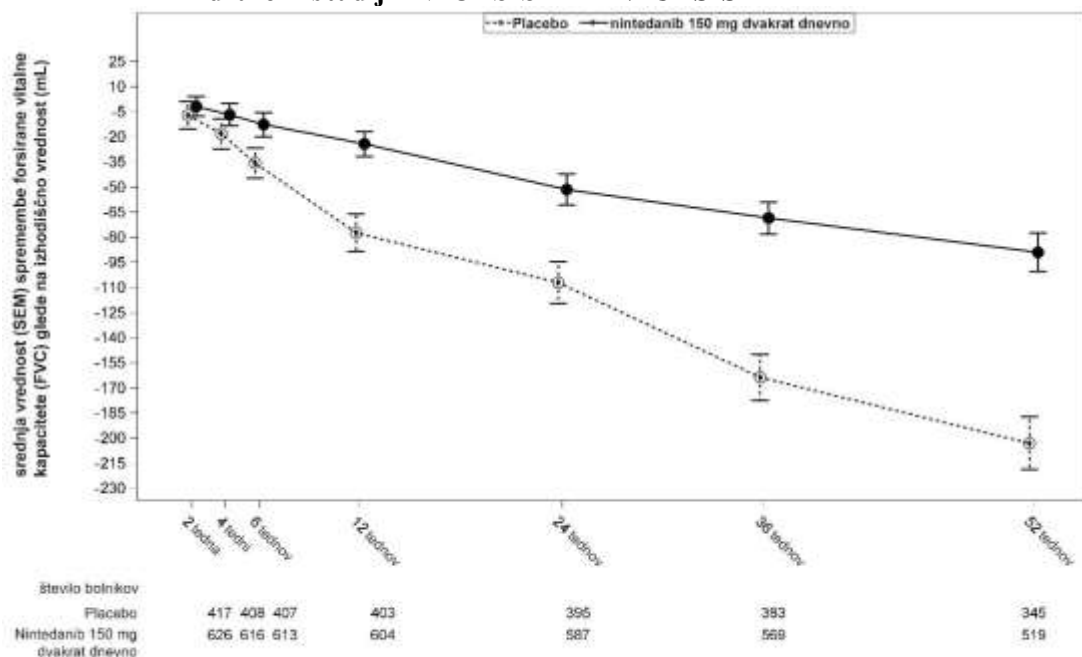
Preglednica 3: Letna stopnja upada FVC (ml) v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mgdvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mgdvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mgdvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Ocena ¹ (SE) upada v 52 tednih	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Primerjava s placebom						
Razlika ¹		125,3		93,7		109,9
95-% IZ		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
vrednost p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Ocenjeno na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela. IZ: interval zaupanja						

V analizi občutljivosti, kjer so domnevali, da bo upad FVC po zadnji opaženi vrednosti pri bolnikih z manjkajočimi podatki v 52. tednu enak kot pri vseh bolnikih, ki so prejeli placebo, je bila prilagojena razlika v letni stopnji upada med nintedanibom in placebom 113,9 ml/leto (95-% IZ 69,2; 158,5) v študiji INPULSIS-1 in 83,3 ml/leto (95-% IZ 37,6; 129,0) v študiji INPULSIS-2.

Za razvoj spremembe od izhodišča glede na čas v obeh skupinah zdravljenja na podlagi združene analize študij INPULSIS-1 in INPULSIS-2 glejte sliko 1.

Slika 1: Povprečna (SEM) opažena sprememba FVC od izhodišča (ml) glede na čas, združeni študiji INPULSIS-1 in INPULSIS-2



bid = dvakrat na dan

Analiza odzivnih FVC

V obeh preskušanjih INPULSIS je bil delež odzivnih FVC, opredeljen kot bolniki z absolutnim upadom napovedanega % FVC do 5 % (meja, ki nakazuje na večje tveganje za smrtnost pri IPF), značilno višji v skupini z nintedanibom v primerjavi s placebo. Podobne rezultate so opazili v analizah z bolj konservativnim pragom 10 %. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 4.

Preglednica 4: Delež odzivnih FVC pri 52. tednih v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	204	309	219	329	423	638
5-% prag						
Število (%) odzivnih ¹ FVC	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Primerjava s placebo						
Razmerje obetov		1,85		1,79		1,84
95-% IZ		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
vrednost p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10-% prag						
Število (%) odzivnih ¹ FVC	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)

Primerjava s placebom						
Razmerje obetov		1,91		1,29		1,58
95-% IZ		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
vrednost p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Odzivni bolniki so tisti brez absolutnega upada nad 5 % ali več kot 10 % napovedane FVC %, odvisno od praga, z ocenitvijo FVC pri 52 tednih.

² Na podlagi logistične regresije.

Čas do napredovanja bolezni (≥ 10 -odstotni absolutni upad napovedanega % FVC ali smrt)

V obeh preskušanjih INPULSIS se je tveganje za napredovanje bolezni statistično pomembno zmanjšalo pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom, v primerjavi s placebom. V združeni analizi je bilo razmerje tveganja (HR-hazard ratio) 0,60, kar kaže na 40-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom, v primerjavi s placebom.

Preglednica 5: Pogostnost bolnikov ≥ 10 % absolutnim poslabšanjem FVC ali smrtjo v 52. tednih in analiza časa do poslabšanja v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Bolniki z dogodki, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Primerjava s placebom ¹						
vrednost p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Razmerje tveganja ³		0,53		0,67		0,60
95-% IZ		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni).

² Na podlagi testa log-rank.

³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.

Sprememba od izhodišča v skupnem seštevku SGRQ v 52. tednu

V združeni analizi preskušanj INPULSIS je bil izhodiščni seštevku SGRQ 39,51 v skupini z nintedanibom in 39,58 v skupini s placebom. Ocenjena povprečna sprememba skupnega seštevka SGRQ od izhodišča do 52. tedna je bila manjša v skupini z nintedanibom (3,53), kot v skupini s placebom (4,96), z razliko med skupinama zdravljenja $-1,43$ (95-% IZ: $-3,09; 0,23$; $p = 0,0923$). Na splošno je bil učinek nintedaniba na z zdravjem povezano kakovost življenja, izmerjene kot skupni seštevku SGRQ, skromen, kar kaže na manjše poslabšanje kot pri placebu.

Čas do prvega akutnega poslabšanja IPF

V združeni analizi preskušanj INPULSIS je bilo tveganje opaženega prvega akutnega poslabšanja številčno manjše pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi s placebom. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 6.

Preglednica 6: Pogostnost bolnikov z akutnimi poslabšanji IPF v 52. tednih in analiza časa do prvega poslabšanja na podlagi dogodkov, o katerih so poročali raziskovalci v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Bolniki z dogodki, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Primerjava s placebom ¹						
vrednost p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Razmerje tveganja ³		1,15		0,38		0,64
95-% IZ		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni).

² Na podlagi testa log-rank.

³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.

V vnaprej specificirani analizi občutljivosti je bila pogostnost bolnikov z vsaj 1 ovrednotenim poslabšanjem, ki se je pojavilo v 52 tednih, manjša v skupini z nintedanibom (1,9 % bolnikov) kot v skupini s placebom (5,7 % bolnikov). Čas do analize dogodka ovrednotenega poslabšanja z uporabo združenih podatkov je pokazal razmerje tveganja (HR-hazard ratio) 0,32 (95-% IZ 0,16; 0,65; p = 0,0010).

Analiza preživetja

V vnaprej specificirani združeni analizi podatkov preživetja v preskušanjih INPULSIS je bila celokupna smrtnost v 52 tednih manjša v skupini z nintedanibom (5,5 % bolnikov) kot v skupini s placebom (7,8 % bolnikov). Analiza časa do smrti je pokazala, da je HR 0,70 (95 % IZ 0,43; 1,12; p = 0,1399). Rezultati vseh opazovanih dogodkov preživetja (kot so smrtnost med zdravljenjem in smrtnost zaradi dihal) je pokazala dosledno številčno razliko v korist nintedaniba.

Preglednica 7: Smrtnost zaradi vseh razlogov v 52. tednih v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Bolniki z dogodki, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Primerjava s placebom ¹						
vrednost p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Razmerje tveganja ³		0,63		0,74		0,70
95-% IZ		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni).

² Na podlagi testa log-rank.

³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.

Dolgotrajno zdravljenje z nintedanibom pri bolnikih z IPF (INPULSIS-ON)

V odprti podaljšani študiji z nintedanibom je bilo vključenih 734 bolnikov z IPF. Bolniki, ki so dokončali 52-tedensko obdobje zdravljenja v preskušanju INPULSIS, so zdravljenje z nintedanibom prejeli v podaljšani študiji INPULSIS-ON. Mediani čas izpostavljenosti bolnikov, zdravljenih z nintedanibom v preskušanih INPULSIS in INPULSIS-ON, je bil 44,7 meseca (razpon 11,9–68,3). Raziskovalni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti so vključevali letno stopnjo upada FVC v razponu 192 tednov, ki je znašala –135,1 (5,8) ml/leto pri vseh zdravljenih bolnikih in je bila v skladu z letno stopnjo upada FVC pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom v preskušanih INPULSIS III. faze (–113,6 ml na leto). Profil neželenih učinkov nintedaniba v preskušanju INPULSIS-ON je bil skladen s tistim v preskušanih INPULSIS III. faze.

Bolniki z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije (INSTAGE)

Preskušanje INSTAGE je bilo 24-tedensko multicentrično, večnacionalno, prospektivno, randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje z vzporednima skupinama pri bolnikih z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije ($DLCO \leq 35\%$ napovedane vrednosti). 136 bolnikov so zdravili z nintedanibom v monoterapiji. Rezultat primarnega opazovanega dogodka je pokazal znižanje skupnega seštevka po vprašalniku o dihanju bolnišnice St. George (SGRQ-Saint George's Respiratory Questionnaire) za –0,77 enote v 12. tednu na podlagi prilagojene povprečne spremembe od izhodišča. Primerjava *post hoc* je pokazala, da je bil upad FVC pri teh bolnikih enak upadu FVC pri bolnikih, ki so imeli manj napredovalo bolezen in so jih zdravili z nintedanibom v preskušanih INPULSIS III. faze.

Profil varnosti in prenašanja nintedaniba pri bolnikih z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije je bil enak profilu, ki so ga opazili v preskušanih INPULSIS III. faze.

Dodatni podatki iz preskušanja INJOURNEY faze IV z nintedanibom 150 mg dvakrat na dan in dodajanjem pirfenidona

Sočasno zdravljenje z nintedanibom in pirfenidonom so preučevali v eksploracijskem, odprtem, randomiziranem preskušanju, kjer so pri 105 randomiziranih bolnikih primerjali sočasno jemanje nintedaniba 150 mg dvakrat na dan in pirfenidona (titriranega do 801 mg trikrat na dan) ter jemanje samo nintedaniba 150 mg dvakrat na dan 12 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek bolnikov z neželenimi učinki prebavil od izhodišča do 12. tedna. Neželeni učinki prebavil so bili pogosti in v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom vsake učinkovine. Driska, navzea in bruhanje so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so poleg nintedaniba jemali tudi pirfenidon, in pri bolnikih, ki so jemali samo nintedanib.

Povprečne (SE) absolutne spremembe FVC od izhodišča so bile v 12. tednu –13,3 (17,4) ml pri bolnikih, ki so jemali nintedanib in pirfenidon ($n = 48$), v primerjavi z –40,9 (31,4) ml pri bolnikih, ki so jemali samo nintedanib ($n = 44$).

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom

Klinično učinkovitost nintedaniba so preučevali pri bolnikih z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi ILD s progresivnim fenotipom v dvojno slepem, randomiziranem in s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (INBUILD). Bolniki z IPF so bili iz preskušanja izključeni. Bolniki s klinično diagnozo kronične fibrozirajoče ILD so bili izbrani, če so imeli ustrezno fibrozo (več kot 10 % lastnosti fibroze) na HRCT in so kazali klinične znake progresije (opredeljeno kot zmanjšanje FVC $\geq 10\%$, zmanjšanje FVC $\geq 5\%$ in $< 10\%$ s poslabšanjem simptomov ali stanja na slikah ali poslabšanje tako simptomov kot tudi stanja na slikah v 24 mesecih pred presejanjem). Bolniki so morali imeti FVC 45 % ali več napovedane vrednosti in DLCO od 30 % do manj kot 80 % napovedane vrednosti. Pri bolnikih je morala biti prisotna progresija kljub zdravljenju, za katerega v klinični praksi menijo, da je ustrezno za določeno ILD bolnika.

Skupaj so randomizirali 663 bolnikov v razmerju 1 : 1 bodisi v skupino, ki je prejela 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, bodisi v skupino, ki je prejela placebo, vsaj 52 tednov. Mediana izpostavljenosti nintedanibu je bila v času trajanja celotnega preskušanja 17,4 meseca, povprečna

izpostavljenosti nintedanibu v času trajanja celotnega preskušanja pa je bila 15,6 meseca. Randomizacija je bila stratificirana na podlagi fibrotičnega vzorca pri računalniški tomografiji visoke ločljivosti (HRCT), kot je bilo ocenjeno pri centralnem odčitavanju. Randomizirali so 412 bolnikov, pri katerih je HRCT pokazala fibrotični vzorec, podoben običajni intersticijski pljučnici (UIP), in 251 bolnikov z drugimi fibrotičnimi vzorci, ki jih je pokazala HRCT. Za analizo v okviru tega preskušanja sta bili določeni 2 soprimarni populaciji: vsi bolniki (celotna populacija) in bolniki s fibrotičnim vzorcem, podobnim UIP, pri HRCT. Bolniki z drugimi fibrotičnimi vzorci pri HRCT so predstavljali »komplementarno« populacijo.

Primarni opazovani dogodek je bila letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila absolutna sprememba skupnega seštevka od izhodišča glede na vprašalnik K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) v 52 tednu, čas do prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrti v 52 tednih in čas do smrti v 52 tednih.

Povprečna starost (standardni odklon [SD, min.–maks.]) je bila 65,8 (9,8, 27–87) let, povprečni odstotek napovedane FVC pa 69,0 % (15,6, 42–137). Osnovne klinične diagnoze ILD v skupinah, ki so bile udeležene v preskušanju, so bile hipersenzitivni pnevmonitis (26,1 %), avtoimune ILD (25,6 %), idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica (18,9 %), neklasificirana idiopatska intersticijska pljučnica (17,2 %) in druge ILD (12,2 %).

Preskušanje INBUILD ni bilo zasnovano oziroma namenjeno dokazovanju koristi nintedaniba v specifičnih diagnostičnih podskupinah. Na podlagi diagnoz ILD so bili v podskupinah ugotovljeni učinki, ki so bili skladni. Izkušnje z nintedanibom pri zelo redki progresivni fibrozirajoči ILD so omejene.

Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih se je značilno zmanjšala za 107,0 ml pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 8), skladno z relativnim učinkom zdravljenja, ki je bil 57,0 %.

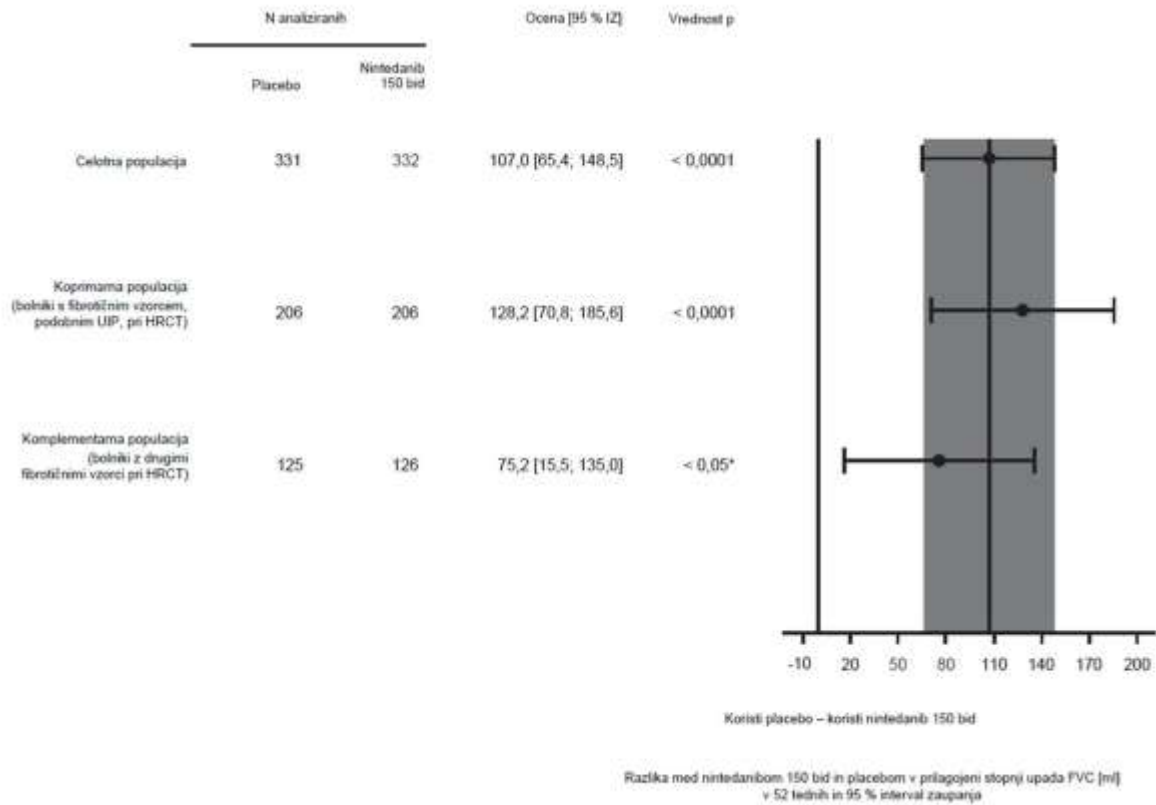
Preglednica 8: Letna stopnja upada FVC (ml) v 52 tednih

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	331	332
Ocena ¹ (SE) upada v 52 tednih	–187,8 (14,8)	–80,8 (15,1)
Primerjava s placebom		
Razlika ¹		107,0
95-% IZ		(65,4; 148,5)
vrednost p		< 0,0001

¹ Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, vzorca HRCT, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [ml] in ob upoštevanju interakcij zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa.

Podobni učinki so bili opaženi v koprimaryni populaciji bolnikov, ki so imeli pri HRCT fibrotičen vzorec, podoben UIP. Učinek zdravljenja je bil skladen v komplementarni populaciji bolnikov z drugimi fibrotičnimi vzorci pri HRCT (interakcija vrednosti p 0,2268) (slika 2).

Slika 2 Drevesni diagram letne stopnje upada FVC (ml) v 52 tednih v populacijah bolnikov



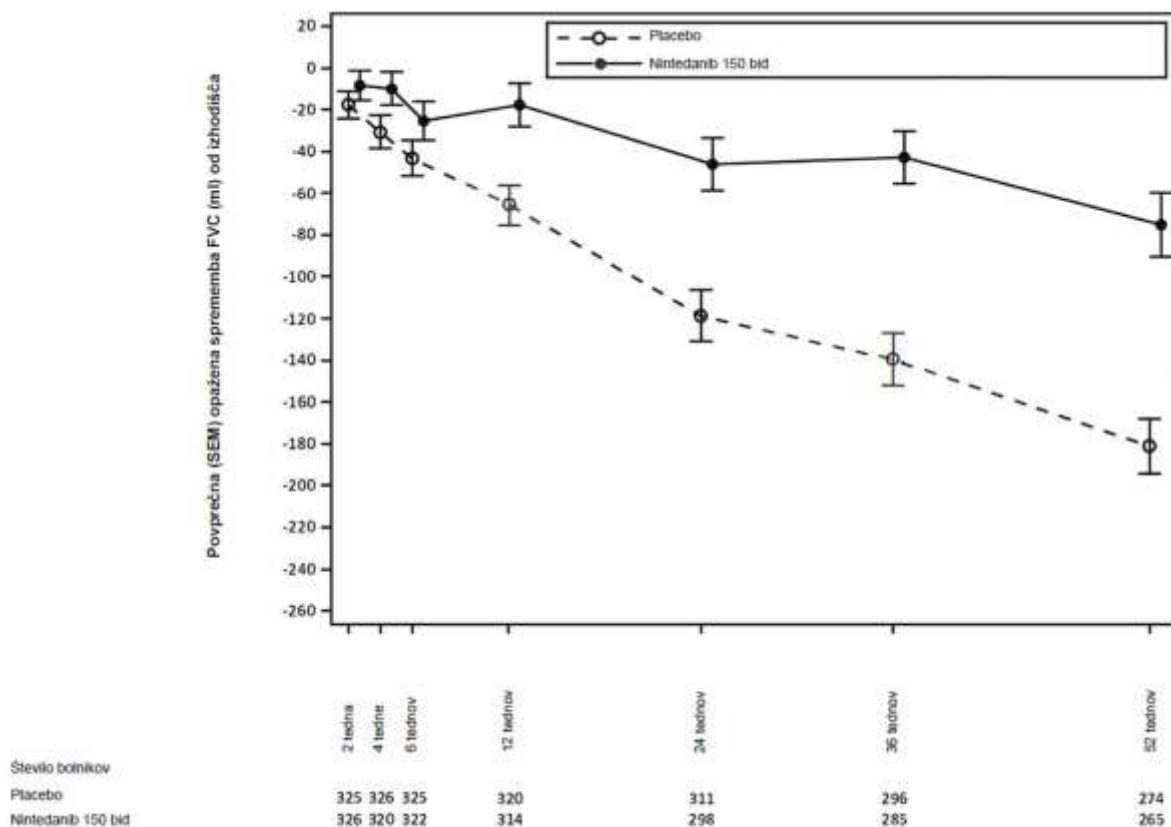
* nominalna vrednost p (p = 0,014)

bid = dvakrat na dan

Rezultati učinkovitosti nintedaniba pri zmanjševanju letne stopnje upada FVC so bili potrjeni v vseh predhodno specificiranih analizah občutljivosti, v predhodno specificiranih podskupinah učinkovitosti pa so bili rezultati skladni: spol, starostna skupina, rasa, napovedan % FVC ob izhodišču ali prvotna osnovna klinična diagnoza ILD v skupinah.

Slika 3 prikazuje razvoj sprememb FVC od izhodišča v zdravljenih skupinah glede na čas.

Slika 3 Povprečna (SEM) opažena sprememba FVC od izhodišča (ml) v 52 tednih



bid = dvakrat na dan

Ugodni učinki nintedaniba so bili opaženi tudi v prilagojeni povprečni absolutni spremembi v % FVC v 52. tednu glede na izhodišče. Prilagojena povprečna absolutna sprememba % FVC od izhodišča do 52. tedna je bila manjša v skupini z nintedanibom (-2,62 %) kot v skupini s placebom (-5,86 %). Prilagojena povprečna sprememba med zdravljenima skupinama je bila 3,24 (95-% IZ: 2,09; 4,40, nominalna vrednost $p < 0,0001$).

Analiza odzivnih FVC

Delež odzivnih FVC, opredeljen kot bolniki z relativnim upadom napovedanega % FVC do 5 %, je bil večji v skupini z nintedanibom kot v skupini s placebom. Podobne rezultate so opazili v analizah s pragom 10 % (preglednica 9).

Preglednica 9: Delež odzivnih FVC pri 52. tednu v preskušanju INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	331	332
5-% prag		
Število (%) odzivnih ¹ FVC	104 (31,4)	158 (47,6)
Primerjava s placebom		
Razmerje obetov ²		2,01
95-% IZ		(1,46; 2,76)
Nominalna vrednost p		< 0,0001
10-% prag		
Število (%) odzivnih ¹ FVC	169 (51,1)	197 (59,3)
Primerjava s placebom		
Razmerje obetov ²		1,42
95-% IZ		(1,04; 1,94)
Nominalna vrednost p		0,0268

¹ Odzivni bolniki so tisti brez absolutnega upada nad 5 % ali več kot 10 % napovedane FVC %, odvisno od praga, z ocenitvijo FVC pri 52 tednih (bolniki z manjkajočimi podatki v 52. tednu so veljali za neodzivne).

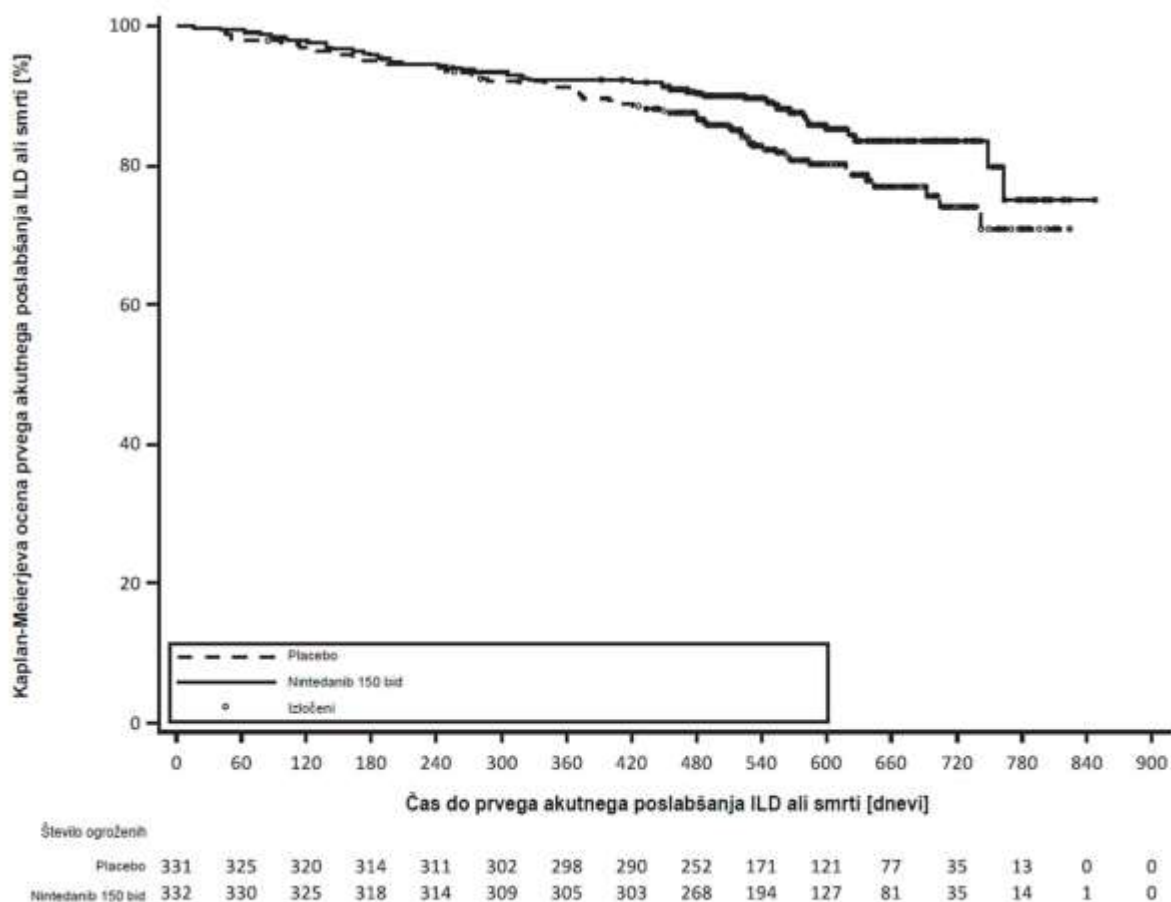
² Na podlagi modela logistične regresije s stalnim kovariantnim izhodiščem napovedane FVC % in binarnim kovariantnim vzorcem HRCT.

Čas do prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrti

V celotnem preskušanju je bil delež bolnikov z vsaj enim dogodkom prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrtnim izidom 13,9 % v skupini z nintedanibom in 19,6 % v skupini s placebom. Razmerje tveganja je bilo 0,67 (95-% IZ: 0,46; 0,98; nominalna vrednost p = 0,0387), kar pomeni 33-% zmanjšanje tveganja za prvo akutno poslabšanje ILD ali za smrtni izid pri bolnikih, ki prejema nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki prejema placebo (slika 4).

Slika 4

Kaplan-Meierjev diagram časa do prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrti v celotnem preskušanju



bid = dvakrat na dan

Analiza preživetja

Tveganje za smrt je bilo v skupini z nintedanibom nižje kot v skupini s placebom. Razmerje tveganja je bilo 0,78 (95-% IZ: 0,50; 1,21; nominalna vrednost $p = 0,2594$), kar pomeni 22-% zmanjšanje tveganja za smrtni izid pri bolnikih, ki prejemajo nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo placebo.

Čas do napredovanja bolezni (≥ 10 -odstotni absolutni upad napovedanega % FVC) ali smrti

V preskušanju INBUILD se je tveganje za napredovanje bolezni (≥ 10 -odstotni absolutni upad napovedanega % FVC) ali smrti zmanjšalo pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom. Delež bolnikov z dogodkom je bil 40,4 % v skupini z nintedanibom in 54,7 % v skupini s placebom. Razmerje tveganja je bilo 0,66 (95-% IZ: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), kar pomeni 34-% zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni (≥ 10 -odstotni absolutni upad napovedanega % FVC) ali smrtni izid pri bolnikih, ki prejemajo nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo placebo.

Kakovost življenja

Prilagojena povprečna sprememba skupnega seštevka od izhodišča glede na vprašalnik K-BILD v 52. tednu je bila -0,79 enote v skupini s placebom in 0,55 v skupini z nintedanibom. Razlika med zdravljenima skupinama je bila 1,34 (95-% IZ: -0,31; 2,98; nominalna vrednost $p = 0,1115$).

Prilagojena povprečna absolutna sprememba simptomov glede na vprašalnik o življenju s pljučno fibrozo (Living with Pulmonary Fibrosis – L-PF) pri dispneji je bila v 52. tednu glede na izhodišče 4,28 v skupini z nintedanibom in 7,81 v skupini s placebom. Prilagojena povprečna sprememba med skupinama v korist nintedaniba je bila -3,53 (95-% IZ: -6,14; -0,92; nominalna

vrednost $p = 0,0081$). Prilagojena povprečna absolutna sprememba simptomov L-PF pri kašlju je bila v 52. tednu glede na izhodišče $-1,84$ v skupini z nintedanibom in $4,25$ v skupini s placebom. Prilagojena povprečna sprememba med skupinama v korist nintedaniba je bila $-6,09$ (95-% IZ: $-9,65$; $-2,53$; nominalna vrednost $p = 0,0008$).

Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

Klinično učinkovitost nintedaniba so preučevali pri bolnikih s SSc-ILD v dvojno slepem, randomiziranem in s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (SENSCIS). Bolniki so bili diagnosticirani s SSc-ILD na podlagi klasičnih meril Ameriškega revmatološkega združenja/Evropske lige za boj proti revmatizmu iz leta 2013 za SSc ter računalniške tomografije visoke ločljivosti (HRCT) prsnega koša, opravljene do 12 mesecev prej. Skupaj so randomizirali 580 bolnikov v razmerju 1 : 1 bodisi v skupino, ki je prejela 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, bodisi v skupino, ki je prejela placebo, za vsaj 52 tednov, od teh pa so zdravili 576 bolnikov. Randomizacijo so izvedli na podlagi statusa protitelesa antitopoizomeraze (ATA). Posamezni bolniki so ostali na zdravljenju v okviru slepega preskušanja do 100 tednov (mediana izpostavljenost nintedanibu je bila 15,4 meseca, povprečna izpostavljenost nintedanibu pa je bila 14,5 meseca).

Primarni opazovani dogodek je bila letna stopnja upada FVC v 52 tednih. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila absolutna sprememba ocene mRSS (modified Rodnan Skin Score) glede na izhodišče v 52. tednu in absolutna sprememba skupne ocene od izhodišča glede na vprašalnik SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) v 52. tednu.

V celotni populaciji je bilo 75,2 % žensk. Povprečna starost (standardni odklon [SD, min.–maks.]) je bila 54,0 (12,2; 20–79) let. Skupno je imelo 51,9 % bolnikov difuzno kožno sistemsko sklerozo (SSc), 48,1 % bolnikov pa je imelo omejeno kožno SSc. Povprečen (SD) čas od prvega pojava ne-Raynaudovega simptoma je bil 3,49 (1,7) leta. 49,0 % bolnikov je v izhodišču prejelo stabilno terapijo z mikofenolatom (46,5 % mofetilmikofenolat, 1,9 % natrijev mikofenolat, 0,5 % mikofenolno kislino). Varnostni profil bolnikov, ki so prejeli mikofenolat, in bolnikov, ki mikofenolata niso prejeli, je bil primerljiv.

Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih se je značilno zmanjšala za 41,0 ml pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 10), skladno s povezanim učinkom zdravljenja, ki je bil 43,8 %.

Preglednica 10: Letna stopnja upada FVC (ml) v 52 tednih

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	288	287
Ocena ¹ (SE) upada v 52 tednih	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Primerjava s placebom		
Razlika ¹		41,0
95-% IZ		(2,9; 79,0)
vrednost p		< 0,05

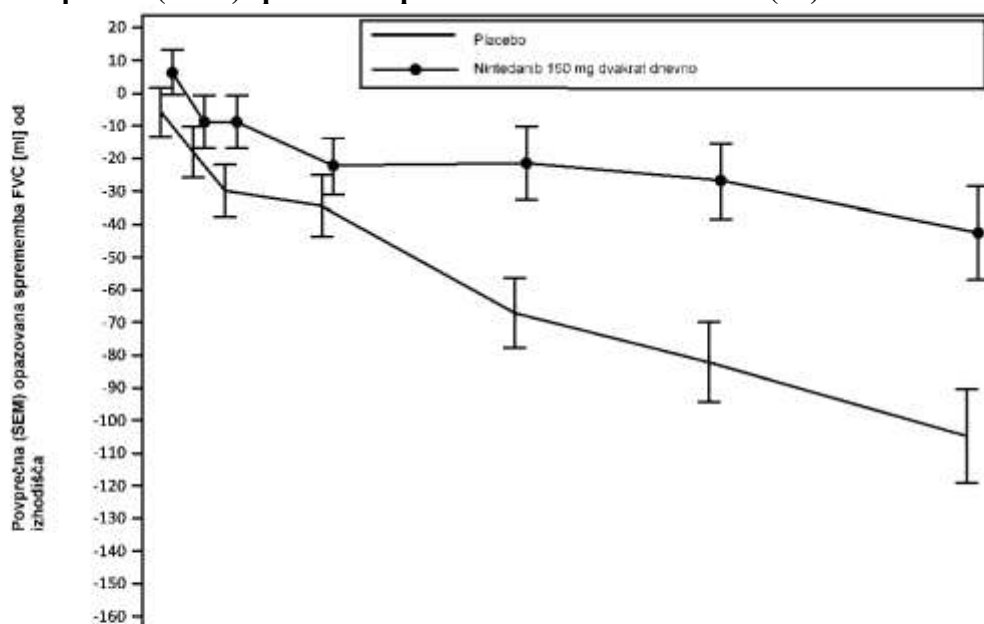
¹ Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, statusa ATA, spola, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [ml], starosti, višine in ob upoštevanju interakcij zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa. Naključni učinek je bil vključen za odsek, specifičen za bolnika, in čas, specifičen za bolnika. Model napake znotraj bolnika je bil osnovan z nestrukturirano matriko varianca-kovarianca. Model variabilnosti med posamezniki je bil osnovan na matriki varianca-kovarianca s komponentami variance.

Učinek nintedaniba pri zmanjšanju letne stopnje upada FVC je bil podoben v predhodno določenih analizah občutljivosti, v predhodno določenih podskupinah (glede na starost, spol in uporabo mikofenolata) pa heterogenost ni bila zaznana.

Poleg tega so podobne učinke opazili pri drugih opazovanih dogodkih delovanja pljuč, npr. pri absolutni spremembi od izhodišča FVC v ml 52. teden (slika 5 in preglednica 11) ter stopnji upada FVC v odstotkih, napovedanih za obdobje 52 tednov (preglednica 12), kar predstavlja dodatno potrditev učinkov nintedaniba na upočasnitev napredovanja SSc-ILD. Poleg tega je manj bolnikov v skupini, ki je prejela nintedanib, imelo predviden absoluten upad FVC > 5 % (20,6 % v skupini, ki je prejela nintedanib, in 28,5 % v skupini, ki je prejela placebo, razmerje obetov = 0,65, $p = 0,0287$). Relativni upad FVC v ml > 10 % je bil primerljiv med skupinama (16,7 % v skupini, ki je prejela nintedanib, v primerjavi z 18,1 % v skupini, ki je prejela placebo, razmerje obetov = 0,91, $p = 0,6842$). V teh analizah so manjkajoče vrednosti FVC 52. teden pripisali bolnikovi najslabši vrednosti pri zdravljenju.

Eksplorativna analiza podatkov do 100 tednov (maksimalno trajanje zdravljenja v preskušanju SENSICIS) je pokazala, da so bili učinki zdravljenja z nintedanibom na upočasnitev napredovanja SSc-ILD prisotni tudi po 52. tednu.

Slika 5: Povprečna (SEM) opazovana sprememba FVC od izhodišča (ml) v 52 tednih



število bolnikov	2 teden	4 teden	6 teden	12 teden	24 teden	36 teden	52 teden
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 mg dvakrat dnevno	283	281	273	278	265	262	241

bid = dvakrat na dan

Preglednica 11: Absolutna sprememba FVC (ml) od izhodišča 52. teden

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	288	288
Povprečje (SD) ob izhodišču	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Povprečna ¹ (SE) sprememba od izhodišča 52. teden	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Primerjava s placebom		
Povprečje ¹		46,4
95-% IZ		(8,1; 84,7)
vrednost p		< 0,05

¹ Na podlagi mešanega modela za ponovljena merjenja (Mixed Model for Repeated Measures – MMRM) s fiksnimi kategoričnimi učinki statusa ATA, obiska, interakcije zdravljenja v odvisnosti od obiska, starosti ob interakciji izhodišča v odvisnosti od obiska, spola in višine. Obisk je bil ponavljajoča meritev. Model napake znotraj bolnika je bil osnovan z nestrukturirano strukturo varianca–kovarianca. Prilagojeno povprečje je temeljilo na vseh analiziranih bolnikih v modelu (ne le bolnikih z izhodiščem in meritvijo v 52. tednu).

Preglednica 12: Letna stopnja upada FVC (% napovedane) v 52 tednih

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	288	287
Ocena ¹ (SE) upada v 52 tednih	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Primerjava s placebom		
Razlika ¹		1,15
95-% IZ		(0,09; 2,21)
vrednost p		< 0,05

¹ Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, statusa ATA, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [% napoved.] ter vključno z interakcijama zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa. Naključni učinek je bil vključen za odsek, specifičen za bolnika, in čas, specifičen za bolnika. Model napake znotraj bolnika je bil osnovan z nestrukturirano matriko varianca-kovarianca. Model variabilnosti med posamezniki je bil osnovan na matriki varianca-kovarianca s komponentami variance

Sprememba od izhodišča pri modificiranem Rodnanovem kožnem testu (Modified Rodnan Skin Score – mRSS) v 52. tednu

Prilagojena povprečna absolutna sprememba mRSS od izhodišča v 52. tednu je bila primerljiva med skupino z nintedanibom (-2,17 (95-% IZ -2,69; -1,65)) in skupino s placebom (-1,96 (95 % IZ -2,48; -1,45)). Prilagojena povprečna sprememba med zdravljenima skupinama je bila -0,21 (95-% IZ -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Sprememba skupnega seštevka od izhodišča po vprašalniku o dihanju bolnišnice St. George (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) v 52. tednu

Prilagojena povprečna absolutna sprememba skupnega seštevka SGRQ od izhodišča je bila v 52. tednu primerljiva med skupino z nintedanibom (0,81 (95-% IZ -0,92; 2,55)) in skupino s placebom (-0,88 (95-% IZ -2,58; 0,82)). Prilagojena povprečna sprememba med zdravljenima skupinama je bila 1,69 (95-% IZ -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Analiza preživetja

Smrtnost je bila v celotnem obdobju preskušanja primerljiva med skupino, ki je prejela nintedanib (n = 10; 3,5 %), in skupino, ki je prejela placebo (n = 9; 3,1 %). Analiza časa do smrti v celotnem obdobju preskušanja je pokazala, da je razmerje tveganja 1,16 (95-% IZ 0,47; 2,84; p = 0,7535).

Interval QT

V študiji, namenjeni bolnikom z rakom ledvičnih celic, so zabeležene izmerjene vrednosti QT/QTc pokazale, da enkratni peroralni odmerek nintedaniba po 200 mg in večkratni peroralni odmerki nintedaniba po 200 mg, ki so jih dajali 15 dni dvakrat na dan, ne podaljšajo intervala QTcF.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Nintedanib Accord za vse podskupine pediatrične populacije z IPF (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Nintedanib je dosegel največje koncentracije v plazmi približno 2 do 4 ure po zaužitju mehke želatinske kapsule na tešče (razpon 0,5 do 8 ur). Absolutna biološka uporabnost odmerka 100 mg je bila 4,69 % (90-odstotni IZ: 3,615 do 6,078) pri zdravih prostovoljcih. Učinki prenašalca in precejšnja presnova med prvim prehodom zmanjšata absorpcijo in biološko uporabnost. Sorazmernost odmerka se je pokazala s povečanjem izpostavljenosti nintedanibu (odmerki v razponu od 50 do 450 mg enkrat na dan in od 150 do 300 mg dvakrat na dan). Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po največ enem tednu odmerjanja.

Po vnosu hrane se je izpostavljenost nintedanibu povečala za približno 20 % v primerjavi z uporabo na tešče (IZ: 95,3 do 152,5 %), absorpcija pa je bila upočasnjena (mediana t_{max} na tešče: 2,00 uri; s hrano: 3,98 ure).

Porazdelitev

Nintedanib se porazdeli v najmanj dveh fazah. Po intravenskem infundiranju so opazili velik porazdelitveni volumen (V_{ss} : 1050 l; 45,0 % gCV).

Vezava nintedaniba na beljakovine v plazmi je bila *in vitro* velika, z vezanim deležem kar 97,8 %. Smatra se, da je albumin v serumu najpomembnejša vezavna beljakovina. Nintedanib se prednostno porazdeljuje v plazmi z razmerjem med krvjo in plazmo 0,869.

Biotransformacija

Prevladujoča presnovna reakcija nintedaniba je hidrolizna cepitev s pomočjo esteraz, pri kateri nastane prosta kislina BIBF 1202, ki jo nato glukuronizirajo encimi uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze (UGT), in sicer UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, in UGT 1A10 v glukuronid BIBF 1202.

Le manjši del biotransformacije nintedaniba je potekal po poteh CYP, pri čemer je prevladujoči vpleteni encim CYP 3A4. Glavnega od CYP odvisnega presnovka v študiji ADME pri ljudeh ni bilo mogoče zaznati v njihovi plazmi. Delež od CYP odvisne presnove *in vitro* je približno 5 % v primerjavi s približno 25 % cepitve estera. V predkliničnih študijah nintedanib, BIBF 1202 in njen glukuronid BIBF 1202 niso zavirali ali inducirali encimov CYP. Medsebojno delovanje med nintedanibom in substrati CYP, zaviralci CYP ali induktorji CYP zato ni pričakovano.

Izločanje

Skupni plazemski očistek po intravenskem infundiranju je bil velik (očistek: 1390 ml/min; 28,8 % gCV). V 48 urah se je s sečem izločilo približno 0,05 % odmerka nespremenjene zdravilne učinkovine (31,5 % gCV) po peroralnem zaužitju in približno 1,4 % odmerka (24,2 % gCV) po intravenskem vnosu; ledvični očistek je bil 20 ml/min (32,6 % gCV). Glavna pot izločanja z zdravilom povezane radioaktivnosti po zaužitju [14 C] nintedaniba je bila izločanje z blatom/žolčem (93,4 % odmerka, 2,61 % gCV). Prispevek ledvičnega izločanja k skupnemu očistku je bil majhen (0,649 % odmerka, 26,3 % gCV). Skupno izločanje je veljalo za končano (nad 90 %) v 4 dneh po odmerjanju. Končni razpolovni čas nintedaniba je bil med 10 in 15 urami (gCV % približno 50 %).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetiko nintedaniba je mogoče smatrati kot linearno glede na čas (to pomeni, da je podatke o

enkratnem odmerku mogoče ekstrapolirati na podatke za večkratne odmerke). Kopičenje po večkratnem dajanju je bilo 1,04-kratno za C_{max} in 1,38-kratno za AUC_{τ} . Najmanjše koncentracije nintedaniba so ostale stabilne več kot eno leto.

Prenos

Nintedanib je substrat P-gp. Za možne interakcije nintedaniba s tem prenašalcem glejte poglavje 4.5. Pokazalo se je, da nintedanib *in vitro* ni substrat ali zaviralec OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ali MRP-2; niti ni substrat BCRP. *In vitro* so opazili le šibek zaviralni potencial na OCT-1, BCRP in P-gp, za katerega velja, da je klinično le malo pomemben. Enako velja za nintedanib kot substrat OCT-1.

Analiza populacijske farmakokinetike pri posebnih populacijah

Farmakokinetične lastnosti nintedaniba so bile pri zdravih prostovoljcih podobne kot pri bolnikih z IPF, bolnikih z drugimi kroničnimi fibrozirajočimiILD s progresivnim fenotipom, bolnikih s SSc-ILD in bolnikih z rakom. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z IPF in nedrobnoceličnim pljučnim rakom (N = 1191), ter opisnimi raziskavami na izpostavljenost nintedanibu niso vplivali spol (prilagojen za telesno maso), blaga ali zmerna ledvična okvara (ocenjeno z očištkom kreatinina), pitje alkohola in genotip P-gp.

Populacijske farmakokinetične analize nakazujejo zmerne učinke na izpostavljenost nintedanibu, ki so odvisni od starosti, telesne mase in rase (glejte spodaj). Na podlagi velike variabilnosti izpostavljenosti med posamezniki opaženi zmerni učinki ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 4.4).

Starost

Izpostavljenost nintedanibu se je večala linearno s starostjo. Vrednost $AUC_{\tau,ss}$ se je zmanjšala za 16 % pri 45-letnem bolniku in povečala za 13 % pri 76-letnem bolniku v primerjavi z bolnikom s srednjo starostjo 62 let.

Obravnavani razpon starosti v analizi je bil 29 do 85 let; približno 5 % populacije je bilo starejše od 75 let. Na podlagi modela PopPK so pri bolnikih, starih 75 let ali več, opazili povečano izpostavljenost nintedanibu za približno 20–25 % v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let.

Študij pri pediatričnih populacijah niso izvedli.

Telesna masa

Opazili so inverzno korelacijo med telesno maso in izpostavljenostjo nintedanibu. Vrednost $AUC_{\tau,ss}$ se je povečala za 25 % pri 50-kilogramskem bolniku (5. percentil) in zmanjšala za 19 % pri 100-kilogramskem (95. percentil) glede na tiste s srednjo telesno maso 71,5 kg.

Rasa

Populacijska srednja izpostavljenost nintedanibu je bila 33–50 % večja pri Kitajcih, Tajvancih in Indijcih ter 16 % večja pri Japoncih, pri Korejcih pa 16–22 % manjša v primerjavi z belci (popravljen glede na telesno maso). Podatki za črnce so bili zelo omejeni, vendar v enakem razponu kot za belce.

Jetrna okvara

V namenski študiji z enojnim odmerkom faze I in v primerjavi z zdravimi osebami je bila izpostavljenost nintedanibu na podlagi C_{max} in AUC 2,2-krat večja pri prostovoljcih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A; 90 % IZ 1,3–3,7 za C_{max} oz. 1,2–3,8 za AUC). Pri prostovoljcih z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) je bila izpostavljenost v primerjavi z zdravimi osebami 7,6-krat večja na podlagi C_{max} (90-% IZ 4,4–13,2) oz. 8,7-krat večja (90-% IZ 5,7–13,1) na podlagi AUC . Oseb s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) niso preučevali.

Sočasno zdravljenje s pirfenidonom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in pirfenidona preučevali pri bolnikih z IPF. Prva skupina je prejela enkratni odmerek 150 mg nintedaniba pred in po titraciji navzgor do 801 mg pirfenidona trikrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja (N = 20 zdravljenih bolnikov). Druga skupina je prejela 801 mg pirfenidona v stanju dinamičnega ravnovesja trikrat na dan; pri njej je bilo opravljeno farmakokinetično profiliranje pred sočasnim jemanjem 150 mg nintedaniba dvakrat na dan in vsaj 7 dni po tem (N = 17 zdravljenih bolnikov). V prvi skupini je bilo razmerje prilagojenega geometričnega povprečja nintedaniba (90-% interval zaupanja (IZ)) za C_{max}

93 % (57 %–151 %) in za AUC_{0-tz} 96 % (70 %–131 %) ($n = 12$ za primerjavo med posamezniki). V drugi skupini je bilo razmerje prilagojenega geometričnega povprečja pirfenidona (90-% IZ) za $C_{max,ss}$ 97 % (86 %–110 %) in za $AUC_{\tau,ss}$ 95 % (86 %–106 %) ($n = 12$ za primerjavo med posamezniki). Ti rezultati niso dokazali pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med nintedanibom in pirfenidonom, kadar se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje z bosentanom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in bosentana preučevali pri zdravih prostovoljcih. Osebe so prejele enkratni odmerek 150 mg nintedaniba pred večkratnimi odmerki in po večkratnih odmerkih 125 mg bosentana dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Razmerji prilagojenega geometričnega povprečja (90-% interval zaupanja (IZ)) sta bili 103 % (86 %–124 %) za C_{max} in 99 % (91 %–107 %) za AUC_{0-tz} za nintedanib ($n = 13$), kar nakazuje, da sočasno dajanje nintedaniba in bosentana ni spremenilo farmakokinetike nintedaniba.

Sočasno zdravljenje s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi

V namenski farmakokinetični študiji so bolnice s SSc-ILD prejele enkratni odmerek kombinacije 30 μ g etinilestradiola in 150 μ g levonorgestrela pred in po odmerjanju 150 mg nintedaniba dvakrat na dan v obdobju najmanj 10 dni. Razmerji prilagojenega geometričnega povprečja (90-% interval zaupanja (IZ)) sta bili 117 % (108 %–127 %; C_{max}) in 101 % (93 %–111 %; AUC_{0-tz}) za etinilestradiol ter 101 % (90 %–113 %; C_{max}) in 96 % (91 %–102 %; AUC_{0-tz}) za levonorgestrel ($n = 15$), kar nakazuje, da sočasno dajanje nintedaniba nima pomembnega vpliva na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu in levonorgestrelu.

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom

Analize izpostavljenosti in odziva pri bolnikih z IPF in drugimi kroničnimi fibrozirajočimiILD s progresivnim fenotipom so pokazale šibko razmerje med izpostavljenostjo nintedanibu v plazmi in povečanjem ALT in/ali AST. Dejanski uporabljeni odmerek je morda boljši pokazatelj tveganja za pojav driske katere koli intenzitete, tudi če plazemske izpostavljenosti kot dejavnika tveganja ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksikologija

Študije toksičnosti po enkratnem odmerku pri podganah in miših kažejo na majhen akutni toksični potencial nintedaniba. V študijah toksičnosti po ponavljajočih se odmerkih pri podganah so bili neželeni učinki (npr. odebelitev epifiznih plošč, lezije na sekalcih) povezani predvsem z mehanizmom delovanja (tj. zaviranjem VEGFR-2) nintedaniba. Te spremembe so poznane pri drugih zaviralcih VEGFR-2 in jih smatrajo kot učinek skupine zdravil.

V študijah toksičnosti pri neglodalcih so zasledili drisko in bruhanje, ki sta ju spremljala zmanjšan vnos hrane in izguba telesne mase.

Pri podganah, psih in opicah Cynomolgus ni dokazov o zvečanju jetrnih encimov. Blaga zvečanja jetrnih encimov, ki niso posledica resnih neželenih učinkov, kot je driska, so opazili le pri opicah Rhesus.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah so smrtnost zarodka in ploda ter teratogene učinke opazili pri izpostavljenosti, manjši od izpostavljenosti ljudi pri največjem za ljudi priporočenem odmerku 150 mg dvakrat na dan. Pri ravnih izpostavljenosti, manjših od terapevtskih, so opazili tudi učinke na razvoj aksialnega okostja in razvoj velikih arterij.

Pri kuncih so smrtnost zarodka in ploda ter teratogene učinke opazili pri izpostavljenosti, ki je bila približno 3-krat večja od največjega za ljudi priporočenega odmerka, vendar so vprašljive učinke na razvoj aksialnega okostja in srca zarodka in ploda opazili že pri izpostavljenostih, manjših od največjega za ljudi priporočenega odmerka, 150 mg dvakrat na dan.

V študiji razvoja pri podganah pred kotitvijo in po njej so opazili učinke na razvoj pred kotitvijo in po

njej pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od največjega priporočenega odmerka za ljudi.

Študija vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih in zgodnjega razvoja zarodka do implantacije pri podganah ni razkrila učinkov na reproduktivni sistem niti na sposobnost razmnoževanja pri samcih.

Pri podganah so se majhne količine radioaktivno označenega nintedaniba in/ali njegovih presnovkov izločale v mleko ($\leq 0,5$ % uporabljenega odmerka).

Iz 2-letnih študij kancerogenosti pri miših in podganah ni dokazov o kancerogenem potencialu nintedaniba.

Študije genotoksičnosti ne kažejo na mutageni potencial nintedaniba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

trigliceridi, srednjeveržni
lavroil makrogolgliceridi
lecitin (E322)

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
amonijev hidroksid
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule

Zdravilo Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule je na voljo v naslednjih velikostih pakiranja:

- Pretisni omoti aluminij/aluminij so na voljo s 30, 60 in 120 mehкими kapsulami (skupno pakiranje vsebuje 2 škatli s po 60 mehкими kapsulami).
- Pretisni omoti aluminij/aluminij so na voljo kot perforirani enoodmerni pretisni omoti s 30 x 1, 60 x 1 in 120 x 1 mehko kapsulo (skupno pakiranje vsebuje 2 škatli s po 60 mehкими kapsulami).

Nintedanib Accord 150 mg mehke kapsule

Zdravilo Nintedanib Accord 150 mg mehke kapsule je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- Pretisni omoti aluminij/aluminij so na voljo s 30 in 60 mehкими kapsulami.

- Pretisni omoti aluminij/aluminij so na voljo kot perforirani enoodmerni pretisni omoti s 30 x 1 in 60 x 1 mehko kapsulo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

V primeru stika z vsebino kapsule, je potrebno takoj umiti roke z veliko vode (glejte poglavje 4.2).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a Planta

08039 Barcelona

Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule

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 mehke kapsule

EU/1/24/1803/007

EU/1/24/1803/008

EU/1/24/1803/009

EU/1/24/1803/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom. (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKINA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (100 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena mehka kapsula vsebuje nintedanib esilat, enakovreden 100 mg nintedaniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sojin lecitin. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehke kapsule
30 mehkih kapsul
60 mehkih kapsul
30 x 1 mehka kapsula
60 x 1 mehka kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nintedanib Accord 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKINA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA (100 mg – 60 mehkih kapsul za skupno pakiranje – brez modre škatle)

1. IME ZDRAVILA

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena mehka kapsula vsebuje nintedanib esilat, enakovreden 100 mg nintedaniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 mehkih kapsul. Sestavni del skupnega pakiranja, ki ga ni mogoče prodajati ločeno.
60 x 1 mehka kapsula. Sestavni del skupnega pakiranja, ki ga ni mogoče prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nintedanib Accord 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKINA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (100 mg – skupno pakiranje s 120 kapsulami – vsebuje modro škatlo)****1. IME ZDRAVILA**

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena mehka kapsula vsebuje nintedanib esilat, enakovreden 100 mg nintedaniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sojin lecitin. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 120 (2 pakiranj po 60) mehkih kapsul
Skupno pakiranje: 120 (2 pakiranj po 60 x 1) mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nintedanib Accord 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKINA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (150 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Nintedanib Accord 150 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena mehka kapsula vsebuje nintedanib esilat, enakovreden 150 mg nintedaniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sojin lecitin. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehke kapsule
30 mehkih kapsul
60 mehkih kapsul
30 x 1 mehka kapsula
60 x 1 mehka kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nintedanib Accord 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (100 mg)

1. IME ZDRAVILA

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule
nintedanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (150 mg)

1. IME ZDRAVILA

Nintedanib Accord 150 mg mehke kapsule
nintedanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nintedanib Accord 100 mg mehke kapsule nintedanib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nintedanib Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nintedanib Accord
3. Kako jemati zdravilo Nintedanib Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nintedanib Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nintedanib Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nintedanib Accord vsebuje zdravilno učinkovino nintedanib. Je zdravilo, ki spada v razred t. i. zaviralcev tirozin kinaz, in se uporablja za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze (IPF), drugih kroničnih fibrozirajočih intersticijskih pljučnih bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom ter intersticijske pljučne bolezni, povezane s sistemsko sklerozo, (SSc-ILD) pri odraslih.

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

IPF je stanje, pri katerem se tkivo v pljučih zadebeli, postane togo in sčasoma zabrazgotinjeno. Brazgotine posledično zmanjšajo sposobnost prenosa kisika iz pljuč v krvni obtok, zato postane globoko dihanje težavno. Zdravilo Nintedanib Accord pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in otrdevanje pljuč.

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom Poleg IPF obstajajo tudi druge bolezni, pri katerih se tkivo v vaših pljučih zadebeli, postane togo in sčasoma zabrazgotinjeno (pljučna fibroza), stanje pa se še naprej slabša (progresivni fenotip). Primeri teh bolezni so hipersenzitivni pnevmonitis, avtoimune ILD (npr. z revmatoidnim artritisom povezana ILD), idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica, neklasificirana idiopatska intersticijska pljučnica in druge ILD. Zdravilo Nintedanib Accord pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in otrdevanje pljuč.

Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

Sistemska skleroza (SSc), ki jo imenujemo tudi skleroderma, je redka kronična avtoimuna bolezen, ki prizadene vezivno tkivo v številnih delih telesa. SSc povzroča fibrozo (brazgotine in otrdelost) kože in drugih notranjih organov, na primer pljuč. Kadar fibroza prizadene pljuča, se bolezen imenuje intersticijska pljučna bolezen (ILD), zato se stanje imenuje SSc-ILD. Fibroza v pljučih zmanjša zmožnost prenosa kisika v krvni obtok in zmanjša se dihalna kapaciteta. Zdravilo Nintedanib Accord pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in otrdevanje pljuč.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nintedanib Accord

Ne jemljite zdravila Nintedanib Accord

- če ste noseči,
- če ste alergični na nintedanib, arašide ali sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nintedanib Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ali ste imeli težave z jetri,
- če imate ali ste imeli težave z ledvicami ali če je bila v vašem urinu zaznana povečana količina beljakovin,
- če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo,
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon ali heparin) za preprečevanje strjevanja krvi,
- če jemljete pirfenidon, saj to lahko poveča tveganje za pojav driske, siljenja na bruhanje, bruhanja in težav z jetri,
- če imate ali ste imeli težave s srcem (na primer srčni infarkt),
- če ste pred kratkim prestali operacijo. Nintedanib lahko vpliva na celjenje ran. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib Accord običajno pred načrtovano operacijo za nekaj časa prekiniti. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljevali.
- če imate visok krvni tlak,
- če imate nenormalno visok krvni tlak v krvnih žilah pljuč (pljučna hipertenzija),
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

Na podlagi teh podatkov lahko zdravnik opravi nekatere krvne preiskave, na primer preveri delovanje vaših jeter. Zdravnik se bo z vami pogovoril o izvidih teh preiskav in se odločil, ali lahko prejimate zdravilo Nintedanib Accord.

Zdravnika takoj obvestite, če boste med jemanjem tega zdravila:

- dobili drisko. Zgodnje zdravljenje driske je pomembno (glejte poglavje 4);
- če bruha ali vas sili na bruhanje (navzea);
- če imate nepojasnjene simptome, kot je porumenelost kože ali beločnic (zlatenica), urin temne ali rjave barve (barve čaja), bolečina v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna), hitrejša krvavitev ali nastajanje podplutb kot običajno ali občutek utrujenosti. To so lahko simptomi resnih težav z jetri;
- če imate hude bolečine v predelu trebuha, zvišano telesno temperaturo, mrzlico, siljenje na bruhanje, bruhanje, otrdelost ali napihjenost trebuha, ker so to lahko simptomi luknje v črevesni steni (predrtja prebavil). Prav tako zdravnika obvestite, če ste v preteklosti imeli peptične razjede ali divertikularno bolezen ali se sočasno zdravite s protivnetnimi zdravili (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) (uporabljajo se za lajšanje bolečin in oteklin) ali steroidi (uporabljajo se za zdravljenje vnetja in alergij), ker to lahko poveča tveganje;
- če imate kombinacijo hude bolečine ali krčev v želodcu, rdeče krvi v blatu ali driske, saj so to lahko simptomi vnetja črevesja zaradi nezadostne oskrbe s krvjo;
- če se pojavijo bolečina, oteklina, rdečina, toplota okončine, saj so to lahko znaki krvnega strdka v kateri od ven (vrsta krvnih žil);
- če vas tišči ali boli v prsih, običajno na levi strani telesa, imate bolečine v vratu, čeljusti, rami ali roki, vam srce hitreje bije, imate kratko sapo, vam je slabo, bruha, saj so to lahko znaki srčnega infarkta;
- če imate kakršno koli večjo krvavitev;
- če se vam pojavijo modrice, krvavitev, zvišana telesna temperatura, utrujenost in zmedenost. To so lahko znaki poškodbe krvnih žil, ki jo imenujemo trombotična mikroangiopatija (TMA).

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, stari manj kot 18 let, ne smejo jemati zdravila Nintedanib Accord.

Druga zdravila in zdravilo Nintedanib Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora in zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravilo Nintedanib Accord lahko medsebojno deluje z nekaterimi drugimi zdravili. Naslednja zdravila lahko na primer zvečajo ravni nintedaniba v krvi in s tem tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4):

- zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb (ketokonazol),
- zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb (eritromicin),
- zdravilo, ki vpliva na imunski sistem (ciklosporin).

Naslednja zdravila lahko znižajo ravni nintedaniba v krvi in s tem zmanjšajo učinkovitost zdravila Nintedanib Accord:

- antibiotik za zdravljenje tuberkuloze (rifampicin),
- zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov (karbamazepin in fenitoin),
- zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije (šentjanževka).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Tega zdravila ne jemljite med nosečnostjo, ker lahko škoduje še nerojenemu otroku in povzroči prirojene okvare.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Nintedanib Accord morate opraviti test nosečnosti, da se prepričate, da niste noseči. O tem se posvetujte z zdravnikom.

Kontracepcija

- Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo ob začetku jemanja zdravila Nintedanib Accord, v obdobju jemanja zdravila Nintedanib Accord in še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko metodo, da preprečijo nosečnost.
- O kontracepcijskih metodah, ki so za vas najustreznejše, se morate pogovoriti z zdravnikom.
- Bruhanje in/ali driska ali druge prebavne motnje lahko vplivajo na absorpcijo peroralnih hormonskih kontraceptivov, kot so kontracepcijske tabletki, in lahko zmanjšajo njihovo učinkovitost. Zato se v primeru teh težav posvetujte z zdravnikom o drugi, primernejši metodi kontracepcije.
- Takoj povejte zdravniku ali farmacevtu, če med zdravljenjem z zdravilom Nintedanib Accord zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Nintedanib Accord ne smete dojiti, ker obstaja tveganje, da bi zdravilo škodilo dojenemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Nintedanib Accord ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če vam postane slabo.

Zdravilo Nintedanib Accord vsebuje lecitin

Če ste alergični na sojo ali arašide, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje 2).

3. Kako jemati zdravilo Nintedanib Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 100-mg kapsula dvakrat na dan (skupno 200 mg na dan). Kapsule jemljite dvakrat na dan s približno 12-urnim časovnim presledkom vsak dan ob približno istem času, na primer eno kapsulo zjutraj in eno zvečer. Tako boste zagotovili enakomerno količino nintedaniba v krvnem obtoku. Kapsule pogoltnite cele z vodo in jih ne žvečite. Priporočamo vam, da kapsule jemljete s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem. Kapsule ne smete odpreti ali drobiti (glejte poglavje 5).

Ne vzemite večjega odmerka od priporočenega, to je dveh kapsul po 100 mg zdravila Nintedanib Accord na dan.

Če ne prenašate priporočenega odmerka dveh kapsul po 100 mg zdravila Nintedanib Accord na dan (glejte možne neželene učinke v poglavju 4), vam lahko zdravnik svetuje, da prenehate jemati to zdravilo. Sami pa ne zmanjšajte odmerka in ne opustite zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nintedanib Accord, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nintedanib Accord

Ne vzemite dveh kapsul skupaj, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji 100-mg odmerek zdravila Nintedanib Accord vzemite ob naslednjem načrtovanem času, ki ga priporoča zdravnik ali farmacevt.

Če ste prenehali jemati zdravilo Nintedanib Accord

Zdravila Nintedanib Accord ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da zdravilo jemljete vsak dan tako dolgo, dokler vam ga je zdravnik predpisal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Bodite posebno pozorni na pojav naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem z zdravilom Nintedanib Accord:

Driska (zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

Driska lahko povzroči dehidracijo, tj. izgubo tekočine in pomembnih soli (elektrolitov, kot sta natrij in kalij) iz telesa. Pri prvih znakih driske spijte veliko tekočine in se takoj posvetujte z zdravnikom. Takoj, ko je mogoče, začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, npr. loperamid.

Med zdravljenjem s tem zdravilom so opazili naslednje druge neželene učinke.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom.

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje (navzea)
- bolečine v spodnjem delu telesa (trebuha)
- nenormalne vrednosti jetrnih preiskav

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje
- izguba apetita
- zmanjšanje telesne mase
- krvavitev
- izpuščaj
- glavobol

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje trebušne slinavke
- vnetje debelega črevesa
- resne težave z jetri
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)

Druge kronične fibrozirajoče intrsticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- izguba apetita
- bolečine v spodnjem delu telesa (trebuhu)
- nenormalne vrednosti jetrnih preiskav

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje telesne mase
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- krvavitev
- resne težave z jetri
- izpuščaj
- glavobol

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje trebušne slinavke
- vnetje debelega črevesa
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)

Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- bolečine v spodnjem delu telesa (trebuhu)
- nenormalne vrednosti jetrnih preiskav

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- krvavitev
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- izguba apetita
- zmanjšanje telesne mase
- glavobol

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje debelega črevesa
- resne težave z jetri
- ledvična odpoved
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- izpuščaj
- srbenje

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- srčni infarkt
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- razširitev in oslabilitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nintedanib Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pretisni omot, ki vsebuje kapsule, odprt ali če je kapsula zlomljena.

Če pridete v stik z vsebino kapsule, si takoj umijte roke z veliko vode (glejte poglavje 3).

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nintedanib Accord

- Učinkovina je nintedanib. Ena mehka kapsula vsebuje nintedanib esilat, enakovreden 100 mg nintedaniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: srednjeverižni trigliceridi, lavroil makrogolgliceridi, lecitin (E322) (glejte poglavje 2)
 - Ovojnica kapsule: želatina, glicerol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)
 - Tiskarsko črnilo: šelak, črni železov oksid (E172), amonijev hidroksid in propilenglikol (E1520)

Izgled zdravila Nintedanib Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Nintedanib Accord 100 mg kapsule so približno 16 mm velike, neprozorne, podolgovate mehke želatinske kapsule v barvi breskve, ki imajo v črni barvi natisnjeno oznako »JF1« in vsebujejo svetlo zelenkasto rumeno do blede rumeno suspenzijo.

Zdravilo Nintedanib Accord 100 mg kapsule je na voljo v škatlah, ki vsebujejo:

- Pretisni omoti aluminij/aluminij so na voljo s 30, 60 in 120 mehкими kapsulami (skupno pakiranje, ki vsebuje 2 škatli s po 60 mehкими kapsulami).
- Perforirani enoodmerni pretisni omoti aluminij/aluminij so na voljo s 30 x 1, 60 x 1 in 120 x 1 mehko kapsulo (skupno pakiranje, ki vsebuje 2 škatli s po 60 mehкими kapsulami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Nintedanib Accord 150 mg mehke kapsule nintedanib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nintedanib Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nintedanib Accord
3. Kako jemati zdravilo Nintedanib Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nintedanib Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nintedanib Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nintedanib Accord vsebuje zdravilno učinkovino nintedanib. Je zdravilo, ki spada v razred t. i. zaviralcev tirozin kinaz, in se uporablja za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze (IPF), drugih kroničnih fibrozirajočih intersticijskih pljučnih bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom ter intersticijske pljučne bolezni, povezane s sistemsko sklerozo, (SSc-ILD) pri odraslih.

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

IPF je stanje, pri katerem se tkivo v pljučih zadebeli, postane togo in sčasoma zabrazgotinjeno. Brazgotine posledično zmanjšajo sposobnost prenosa kisika iz pljuč v krvni obtok, zato postane globoko dihanje težavno. Zdravilo Nintedanib Accord pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in otrdevanje pljuč.

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom

Poleg IPF obstajajo tudi druge bolezni, pri katerih se tkivo v vaših pljučih zadebeli, postane togo in sčasoma zabrazgotinjeno (pljučna fibroza), stanje pa se še naprej slabša (progresivni fenotip). Primeri teh bolezni so hipersenzitivni pnevmonitis, avtoimune ILD (npr. z revmatoidnim artritisom povezana ILD), idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica, neklasificirana idiopatska intersticijska pljučnica in druge ILD. Zdravilo Nintedanib Accord pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in otrdevanje pljuč.

Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

Sistemska skleroza (SSc), ki jo imenujemo tudi skleroderma, je redka kronična avtoimuna bolezen, ki prizadene vezivno tkivo v številnih delih telesa. SSc povzroča fibrozo (brazgotine in otrdelost) kože in drugih notranjih organov, na primer pljuč. Kadar fibroza prizadene pljuča, se bolezen imenuje intersticijska pljučna bolezen (ILD), zato se stanje imenuje SSc-ILD. Fibroza v pljučih zmanjša možnost prenosa kisika v krvni obtok in zmanjša se dihalna kapaciteta. Zdravilo Nintedanib Accord pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in otrdevanje pljuč.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nintedanib Accord

Ne jemljite zdravila Nintedanib Accord

- če ste noseči,
- če ste alergični na nintedanib, arašide ali sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nintedanib Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ali ste imeli težave z jetri,
- če imate ali ste imeli težave z ledvicami ali če je bila v vašem urinu zaznana povečana količina beljakovin,
- če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo,
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon ali heparin) za preprečevanje strjevanja krvi,
- če jemljete pirfenidon, saj to lahko poveča tveganje za pojav driske, siljenja na bruhanje, bruhanja in težav z jetri,
- če imate ali ste imeli težave s srcem (na primer srčni infarkt),
- če ste pred kratkim prestali operacijo. Nintedanib lahko vpliva na celjenje ran. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib Accord običajno pred načrtovano operacijo za nekaj časa prekiniti. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljevali.
- če imate visok krvni tlak,
- če imate nenormalno visok krvni tlak v krvnih žilah pljuč (pljučna hipertenzija),
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

Na podlagi teh podatkov lahko zdravnik opravi nekatere krvne preiskave, na primer preveri delovanje vaših jeter. Zdravnik se bo z vami pogovoril o izvidih teh preiskav in se odločil, ali lahko prejmete zdravilo Nintedanib Accord.

Zdravnika takoj obvestite, če boste med jemanjem tega zdravila:

- dobili drisko. Zgodnje zdravljenje driske je pomembno (glejte poglavje 4);
- če bruha ali vas sili na bruhanje (navzea);
- če imate nepojasnjene simptome, kot je porumenelost kože ali beločnic (zlatenica), urin temne ali rjave barve (barve čaja), bolečina v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna), hitrejša krvavitev ali nastajanje podplutb kot običajno ali občutek utrujenosti. To so lahko simptomi resnih težav z jetri;
- če imate hude bolečine v predelu trebuha, zvišano telesno temperaturo, mrzlico, siljenje na bruhanje, bruhanje, otrdelost ali napihnjenost trebuha, ker so to lahko simptomi luknje v črevesni steni (predrtja prebavil). Prav tako zdravnika obvestite, če ste v preteklosti imeli peptične razjede ali divertikularno bolezen ali se sočasno zdravite s protivnetnimi zdravili (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) (uporabljajo se za lajšanje bolečin in oteklin) ali steroidi (uporabljajo se za zdravljenje vnetja in alergij), ker to lahko poveča tveganje;
- če imate kombinacijo hude bolečine ali krčev v želodcu, rdeče krvi v blatu ali driske, saj so to lahko simptomi vnetja črevesja zaradi nezadostne oskrbe s krvjo;
- če se pojavijo bolečina, oteklina, rdečina, toplota okončine, saj so to lahko znaki krvnega strdka v kateri od ven (vrsta krvnih žil);
- če vas tišči ali boli v prsih, običajno na levi strani telesa, imate bolečine v vratu, čeljusti, rami ali roki, vam srce hitreje bije, imate kratko sapo, vam je slabo, bruha, saj so to lahko znaki srčnega infarkta;
- če imate kakršno koli večjo krvavitev;
- če se vam pojavijo modrice, krvavitev, zvišana telesna temperatura, utrujenost in zmedenost. To so lahko znaki poškodbe krvnih žil, ki jo imenujemo trombotična mikroangiopatija (TMA).

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, stari manj kot 18 let, ne smejo jemati zdravila Nintedanib Accord.

Druga zdravila in zdravilo Nintedanib Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravilo Nintedanib Accord lahko medsebojno deluje z nekaterimi drugimi zdravili. Naslednja zdravila lahko na primer zvečajo ravni nintedaniba v krvi in s tem tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4):

- zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb (ketokonazol),
- zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb (eritromicin),
- zdravilo, ki vpliva na imunski sistem (ciklosporin).

Naslednja zdravila lahko znižajo ravni nintedaniba v krvi in s tem zmanjšajo učinkovitost zdravila Nintedanib Accord:

- antibiotik za zdravljenje tuberkuloze (rifampicin),
- zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov (karbamazepin in fenitoin),
- zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije (šentjanževka).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Tega zdravila ne jemljite med nosečnostjo, ker lahko škoduje še nerojenemu otroku in povzroči prirojene okvare.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Nintedanib Accord morate opraviti test nosečnosti, da se prepričate, da niste noseči. O tem se posvetujte z zdravnikom.

Kontracepcija

- Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo ob začetku jemanja zdravila Nintedanib Accord, v obdobju jemanja zdravila Nintedanib Accord in še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko metodo, da preprečijo nosečnost.
- O kontracepcijskih metodah, ki so za vas najustreznejše, se morate pogovoriti z zdravnikom.
- Bruhanje in/ali driska ali druge prebavne motnje lahko vplivajo na absorpcijo peroralnih hormonskih kontraceptivov, kot so kontracepcijske tabletki, in lahko zmanjšajo njihovo učinkovitost. Zato se v primeru teh težav posvetujte z zdravnikom o drugi, primernejši metodi kontracepcije.
- Takoj povejte zdravniku ali farmacevtu, če med zdravljenjem z zdravilom Nintedanib Accord zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Nintedanib Accord ne smete dojiti, ker obstaja tveganje, da bi zdravilo škodilo dojenemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Nintedanib Accord ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če vam postane slabo.

Zdravilo Nintedanib Accord vsebuje lecitin

Če ste alergični na sojo ali arašide, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje 2).

3. Kako jemati zdravilo Nintedanib Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena kapsula po 150 mg dvakrat na dan (skupaj 300 mg na dan). Kapsule jemljite dvakrat na dan s približno 12-urnim časovnim presledkom vsak dan ob približno istem času, na primer eno kapsulo zjutraj in eno zvečer. Tako boste zagotovili enakomerno količino nintedaniba v krvnem obtoku. Kapsule pogoltnite cele z vodo in jih ne žvečite. Priporočamo vam, da kapsule jemljete s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem. Kapsule ne smete odpreti ali drobiti (glejte poglavje 5).

Ne vzemite večjega odmerka od priporočenega, to je dveh kapsul po 150 mg zdravila Nintedanib Accord na dan.

Če ne prenašate priporočenega odmerka dveh kapsul po 150 mg zdravila Nintedanib Accord na dan (glejte možne neželene učinke v poglavju 4), lahko zdravnik zmanjša vaš dnevni odmerek zdravila Nintedanib Accord. Sami pa ne zmanjšajte odmerka in ne opustite zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Zdravnik lahko vaš priporočeni odmerek zmanjša na dvakrat po 100 mg na dan (skupaj 200 mg na dan). V tem primeru vam bo zdravnik predpisal 100-mg kapsule nintedaniba. Ne vzemite večjega odmerka od priporočenega, to je dveh 100-mg kapsul nintedaniba na dan, če je bil vaš dnevni odmerek zmanjšan na 200 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nintedanib Accord, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nintedanib Accord

Ne vzemite dveh kapsul skupaj, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji 150-mg odmerek zdravila Nintedanib Accord vzemite ob naslednjem načrtovanem času, ki ga priporoča zdravnik ali farmacevt.

Če ste prenehali jemati zdravilo Nintedanib Accord

Zdravila Nintedanib Accord ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da zdravilo jemljete vsak dan tako dolgo, dokler vam ga je zdravnik predpisal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Bodite posebno pozorni na pojav naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem z zdravilom Nintedanib Accord:

Driska (zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

Driska lahko povzroči dehidracijo, tj. izgubo tekočine in pomembnih soli (elektrolitov, kot sta natrij in kalij) iz telesa. Pri prvih znakih driske spijte veliko tekočine in se takoj posvetujte z zdravnikom. Takoj, ko je mogoče, začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, npr. loperamid.

Med zdravljenjem s tem zdravilom so opazili naslednje druge neželene učinke.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom.

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- siljenje na bruhanje (navzea)
- bolečine v spodnjem delu telesa (trebuhu)
- nenormalne vrednosti jetrnih preiskav

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje
- izguba apetita

- zmanjšanje telesne mase
- krvavitev
- izpuščaj
- glavobol

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje trebušne slinavke
- vnetje debelega črevesa
- resne težave z jetri
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- izguba apetita
- bolečine v spodnjem delu telesa (trebuhu)
- nenormalne vrednosti jetrnih preiskav

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje telesne mase
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- krvavitev
- resne težave z jetri
- izpuščaj
- glavobol

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje trebušne slinavke
- vnetje debelega črevesa
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)

Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- bolečine v spodnjem delu telesa (trebuhu)
- nenormalne vrednosti jetrnih preiskav

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- krvavitev
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- izguba apetita
- zmanjšanje telesne mase
- glavobol

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje debelega črevesa
- resne težave z jetri
- ledvična odpoved
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- izpuščaji
- srbenje

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- srčni infarkt
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nintedanib Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pretisni omot, ki vsebuje kapsule odprt, ali če je kapsula zlomljena.

Če pridete v stik z vsebino kapsule, si takoj umijte roke z veliko vode (glejte poglavje 3).

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nintedanib Accord

- Učinkovina je nintedanib. Ena mehka kapsula vsebuje nintedanib esilat, enakovreden 150 mg nintedaniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: srednjeveržni trigliceridi, lavroil makrogolglicerdi, lecitin (E322) (glejte poglavje 2)
 - Ovojnica kapsule: želatina, glicerol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)
 - Tiskarsko črnilo: šelak, črni železov oksid (E172), amonijev hidroksid in propilenglikol (E1520)

Izgled zdravila Nintedanib Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Nintedanib Accord 150 mg kapsule so približno 18 mm velike rjave, neprozorne, podolgovate mehke želatinske kapsule, ki imajo v črni barvi natisnjeno oznako »JF2« in vsebujejo svetlo zelenkasto rumeno do blede rumeno suspenzijo.

Zdravilo Nintedanib Accord 150 mg kapsule je na voljo v škatlah, ki vsebujejo:

- Pretisni omoti aluminij/aluminij so na voljo s 30 in 60 mehкими kapsulami.
- Perforirani enoodmerni pretisni omoti aluminij/aluminij so na voljo s 30 x 1 in 60 x 1 mehko kapsulo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.