POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nintedanib Teva 100 mg mehke kapsule
Nintedanib Teva 150 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nintedanib Teva 100 mg mehke kapsule
Ena mehka kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).

Nintedanib Teva 150 mg mehke kapsule
Ena mehka kapsula vsebuje 150 mg nintedaniba (v obliki esilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka

Nintedanib Teva 100 mg mehke kapsule
Neprozorne in podolgovate mehke kapsule v barvi breskev, ki vsebujejo rumeno viskozno suspenzijo, z rdečim črnilom vtisnjeno oznako "NT 100" in dolge približno 16 mm.

Nintedanib Teva 150 mg mehke kapsule
Rjave, neprozorne in podolgovate mehke kapsule, ki vsebujejo rumeno viskozno suspenzijo, s črnim črnilom vtisnjeno oznako "NT 150" in dolge približno 17 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Nintedanib Teva 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 Teva 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 Teva odobreno.

Odmerjanje
Odrasli
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.

Prilagajanje odmerka
Poleg simptomatskega zdravljenja, če je potrebno, lahko obravnava neželenih učinkov pri zdravilu Nintedanib Teva (glejte poglavji 4.4 in 4.8) vključuje zmanjšanje odmerka in začasno prekinitev, dokler specifični neželeni učinek ne bo izzvenel do ravni, ki omogoča nadaljevanje zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva lahko nadaljujete s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih) ali z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih). Če odrasli bolnik ne prenaša odmerka po 100 mg dvakrat na dan, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva 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 pri odraslih bolnikih) ali s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih). V primeru, da huda driska, navzea in/ali bruhanje kljub simptomatskemu zdravljenju vztrajajo, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva ukiniti (glejte poglavje 4.4).

V primeru prekinitev 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 Teva po vrnitvi vrednosti transaminaz na izhodiščno raven nadaljuje z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih), nato pa se lahko poveča na polni odmerek (150 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)
Pri starejših bolnikih na splošno niso opazili razlike glede varnosti in učinkovitosti. Začetnega odmerka pri starejših bolnikih ni treba v naprej prilagoditi. 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 Teva 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 nintedaniba 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 Teva se ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija
Nintedaniba se ne sme uporabljati pri otrocih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Način uporabe
Zdravilo Nintedanib Teva 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, da se prepreči nenamerno izpostavljenost tistih, ki rokujejo s kapsulami (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

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 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 zdravilom Nintedanib Teva lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom ali s polnim odmerkom (glejte poglavje 4.2, Prilagajanje odmerka). Pri trdovratni hudi driski, ki se na simptomatsko zdravljenje ne odziva, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva 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 ukinili zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva pri do 2,1 % bolnikov, zaradi bruhanja pa so zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva 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 ali s polnim odmerkom (glejte poglavje 4.2, Prilagajanje odmerka). Pri trdovratnih simptomih je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva 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 zdravilom Nintedanib Teva 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). Odrasle bolnike z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je treba zdraviti z nižjim odmerkom zdravila Nintedanib Teva (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 zdravilom Nintedanib Teva in v prvem mesecu zdravljenja določiti raven jetrnih transaminaz 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-glutamiltransferaze (GGT), glejte poglavje 4.8) in bilirubina so bila v večini primerov reverzibilna po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe. Če so izmerjene vrednosti transaminaz (AST ali ALT) > 3x ULN, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Nintedanib Teva, bolnika pa je treba natančno spremljati. Ko se transaminaze vrnejo na izhodiščne vrednosti, se lahko zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva nadaljuje s polnim odmerkom ali z zmanjšanim odmerkom, nato pa postopoma zvišuje do polnega odmerka (glejte poglavje 4.2, Prilagajanje odmerka). Če so zvišane vrednosti jetrnih testov povezane s kliničnimi znaki ali simptomi poškodbe jeter, npr. z zlatenico, je treba zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva trajno ukiniti. Raziskati je treba alternativne vzroke za zvečane jetrnih encimov.

Pri odraslih 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, Prilagajanje odmerka).

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

Bolniki z znanim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z dedno nagnjenostjo h krvavitvam ali tisti, ki so pred začetkom zdravljenja z zdravilom prejemali polne odmerke antikoagulantov, niso bili vključeni v klinična preskušanja. V obdobju trženja so poročali o neresnih in resnih krvavitvah, od katerih je bilo nekaj s smrtnim izidom (vključno pri bolnikih, ki niso zdravljeni z antikoagulanti, in tistih, ki so zdravljeni z antikoagulanti ali drugimi zdravili, ki bi lahko povzročili krvavitve). Zato se lahko ti bolniki z zdravilom Nintedanib Teva 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 pri odraslih bolnikih 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; SENSCIS: 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 SENSCIS so o miokardnem infarktu poročali z nizko pogostnostjo v skupini, ki je prejemala placebo (0,7 %), v skupini, ki je prejemala 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 zdravila Nintedanib Teva 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 pri odraslih bolnikih 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). Zdravilo Nintedanib Teva se lahko uvede najmanj 4 tedne po abdominalni operaciji. Zdravljenje z zdravilom Nintedanib Teva je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se pojavi predrtje prebavil ali ishemični kolitis. Izjemoma je dovoljeno zdravilo Nintedanib Teva 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 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.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
V obdobju trženja zdravila so poročali, da je v nekaterih primerih prišlo do sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome).
PRES je nevrološka motnja (potrjena s slikanjem z magnetno resonanco), ki se lahko kaže z glavobolom, hipertenzijo, motnjami vida, epileptičnimi napadi, letargijo, zmedenostjo in drugimi motnjami vida in nevrološkimi motnjami ter je lahko smrtna. O PRES so poročali pri drugih zaviralcih VEGF.
Če obstaja sum na PRES, je treba zdravljenje z nintedanibom prekiniti. Ponovna uvedba zdravljenja z nintedanibom pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti že pojavil sindrom PRES, ni znana in mora o njej presoditi zdravnik.

Hipertenzija
Dajanje zdravila Nintedanib Teva lahko zviša krvni tlak. Sistemski krvni tlak je treba meriti periodično in kot je klinično indicirano.

Pljučna hipertenzija
Podatkov o uporabi nintedaniba pri bolnikih s pljučno hipertenzijo je malo.
Bolniki z resno pljučno hipertenzijo (srčni indeks ≤ 2 l/min/m² ali parenteralni epoprostenol/treprostinil ali resna odpoved desnega prekata) so bili izključeni iz preskušanj INBUILD in SENSCIS.
Zdravila Nintedanib Teva 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 rane
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. Zdravilo Nintedanib Teva je zato dovoljeno uvesti ali v primeru perioperativne prekinitve nadaljevati njegovo jemanje le na podlagi klinične ocene ustreznega celjenja rane.

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.

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 na 50,3 % na podlagi AUC in na 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 (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 zdravilom Nintedanib Teva ne zanosijo in naj ob uvedbi zdravljenja, med zdravljenjem z zdravilom Nintedanib Teva 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 zdravilom Nintedanib Teva 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 zdravilom Nintedanib Teva zanosijo.

Če bolnica med uporabo zdravila Nintedanib Teva 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 (≤ 0,5 % uporabljenega odmerka). Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Nintedanib Teva 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 Teva ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj bodo med vožnjo ali upravljanjem s stroji med zdravljenjem z nintedanibom 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 (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 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 ILD s progresivnim 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
zmanjšan 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

	Pogostnost		
Organski sistem prednostni izraz	**idiopatska pljučna fibroza**	**druge kronične fibrozirajoče ILD s progresivnim fenotipom**	**intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo**
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 alaninaminotransferaze (ALT)	pogosti	zelo pogosti	pogosti
zvečana vrednost aspartataminotransferaze (AST)	pogosti	pogosti	pogosti
zvečana vrednost gama-glutamiltransferaze (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
sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost

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 zmeren. 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 zdravili proti driski, zmanjšanjem odmerka ali 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 odmerek 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 prejemala placebo, pa pri 2,6 % bolnikov. V preskušanju INBUILD so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 22,6 % bolnikov, ki so prejemali nintedanib, v skupini, ki je prejemala placebo, pa pri 5,7 % bolnikov. V preskušanju SENSCIS so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 13,2 % bolnikov, ki so prejemali nintedanib, v skupini, ki je prejemala 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 prejemali 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 placebom). 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).

Pediatrična populacija
Podatkov o varnosti nintedaniba pri pediatričnih bolnikih je malo.
Skupno 39 bolnikov, starih od 6 do 17 let, so zdravili v 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki mu je sledilo odprto zdravljenje z nintedanibom, ki je trajalo različno dolgo (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, povezani z nintedanibom, o katerih so najpogosteje poročali v s placebom nadzorovanem obdobju, so bili driska (38,5 %), bruhanje (26,9 %), navzea (19,2 %), bolečine v trebuhu (19,2 %) in glavobol (11,5 %), kar je skladno z varnostnim profilom, opaženim pri odraslih bolnikih z IPF, drugimi kroničnimi fibrozirajočimi ILD s progresivnim fenotipom in SSc-ILD.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, o katerih so poročali v povezavi z nintedanibom v s placebom nadzorovanem obdobju, so bile poškodba jeter (3,8 %) in zvišane vrednosti na izvidih preiskav delovanja jeter (3,8 %). Zaradi omejenih podatkov ni jasno, ali je tveganje za poškodbo jeter, povzročeno z zdravilom, pri otrocih podobno kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi predkliničnih ugotovitev so v kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih spremljali morebitna tveganja za kosti, rast in razvoj zob (glejte poglavje 5.3). Morebiten vpliv na rast in razvoj zob ni znan (glejte poglavje 5.1).

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatričnih bolnikih niso na voljo. Morebiten vpliv na rast, razvoj zob, puberteto in tveganje za poškodbo jeter ni povsem jasen.

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:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

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 kolonijespodbujajočega 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 fibroznega 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, sprostitev 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 študija 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 odmerkom 150 mg nintedaniba 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 St. Georg (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 prejemali nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 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

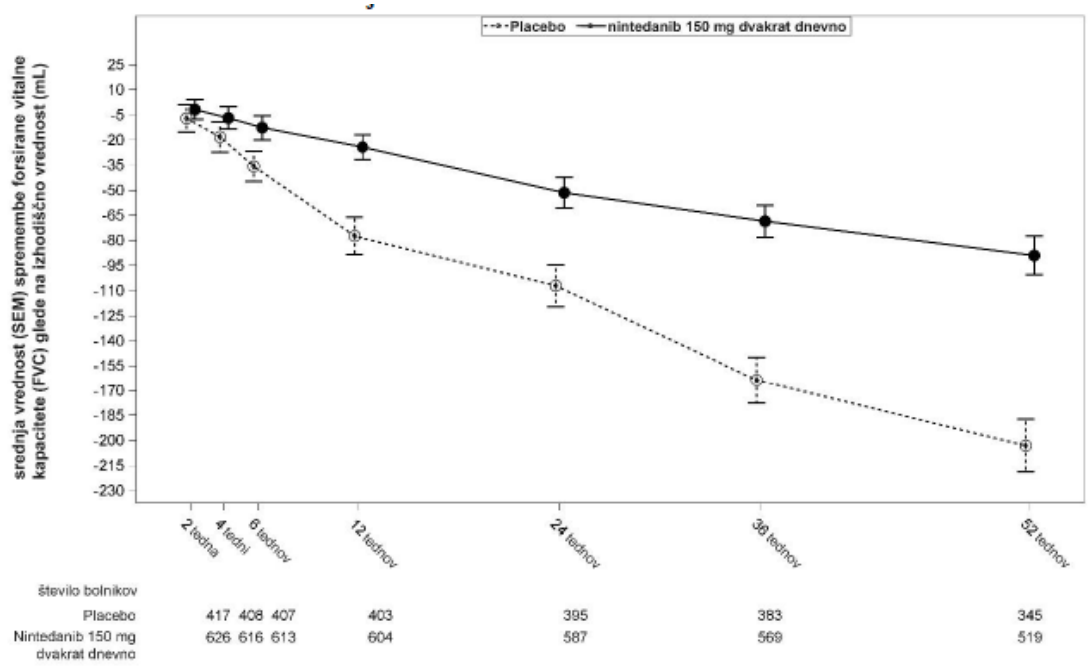
	INPULSIS-1		**INPULSIS-2**		**INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno**	
	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Ocena[1] (SE) upada v 52 tednih	−239,9 (18,71)	−114,7 (15,33)	−207,3 (19,31)	−113,6 (15,73)	−223,5 (13,45)	−113,6 (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 prejemali 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



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 placebom. 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 placebom						
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 z ≥ 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 seštevek 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 seštevek 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 prejemali 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 podaljšek preskušanja z nintedanibom je bilo vključenih 734 bolnikov z IPF. Bolniki, ki so dokončali 52-tedensko obdobje zdravljenja v preskušanju INPULSIS, so zdravljenje z nintedanibom prejemali v odprtem podaljšku INPULSIS-ON. Mediani čas izpostavljenosti bolnikov, zdravljenih z nintedanibom v preskušanjih 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 preskušanjih INPULSIS III. faze (−113,6 ml na leto). Profil neželenih učinkov nintedaniba v preskušanju INPULSIS-ON je bil skladen s tistim v preskušanjih 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 ≤ 35 % napovedane vrednosti). 136 bolnikov so zdravili z nintedanibom v monoterapiji. Rezultat primarnega opazovanega dogodka je pokazal znižanje skupnega seštevka po vprašalniku o dihanju bolnšnice 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 preskušanjih 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 preskušanjih INPULSIS III. faze.

Dodatni podatki iz preskušanja INJOURNEY faze IV z nintedanibom v odmerku 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 ≥ 10 %, zmanjšanje FVC ≥ 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 prejemala 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, bodisi v skupino, ki je prejemala 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 visokeločljivosti (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 prejemali nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (preglednica 8), skladno z relativnim učinkom zdravljenja, ki je bil 57,0 %.

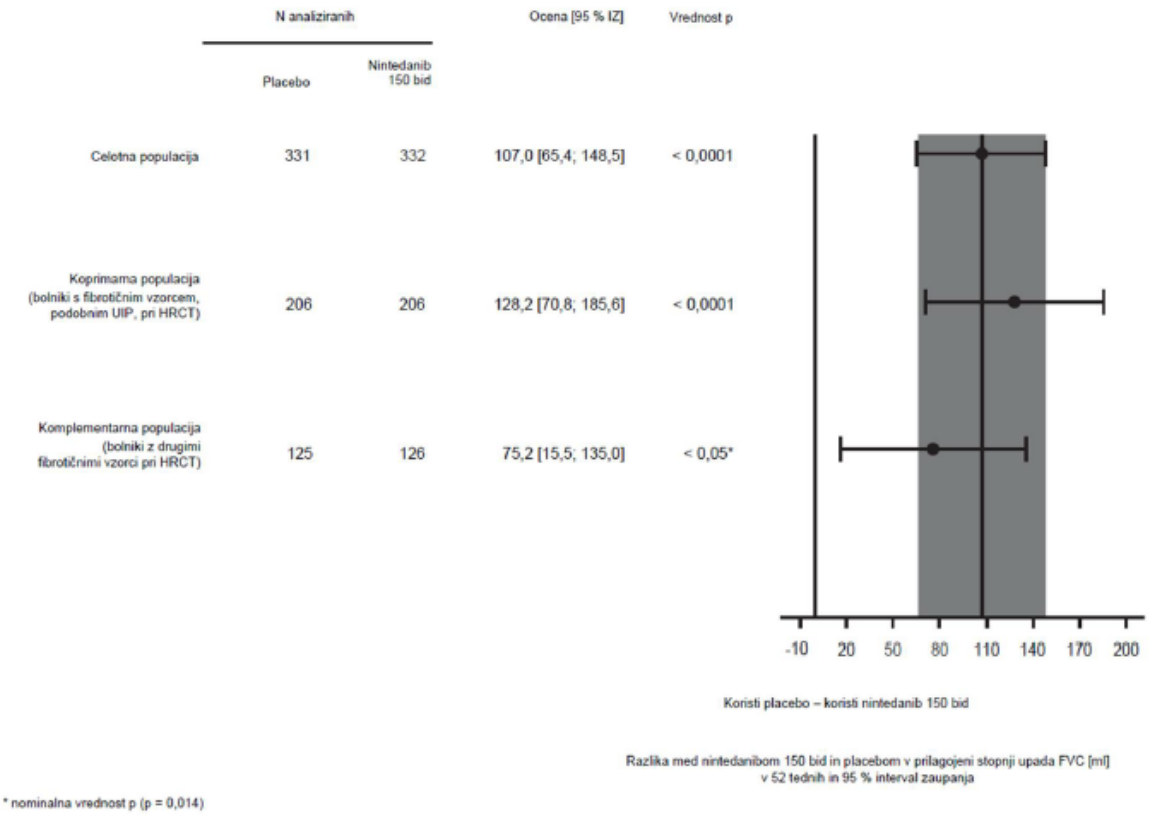
Preglednica 8: Letna stopnja upada FVC (ml) v 52 tednih

	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 koprimarni 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

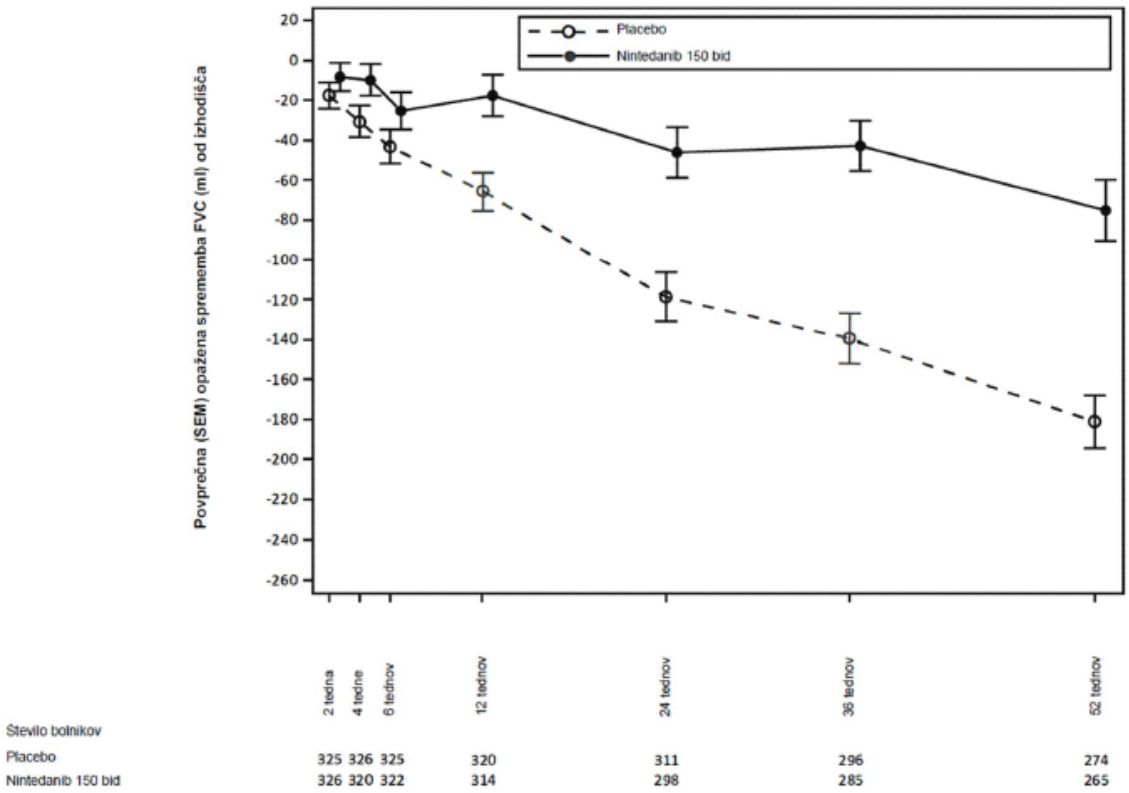


bid = dvakrat na dan

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 nintedanib 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

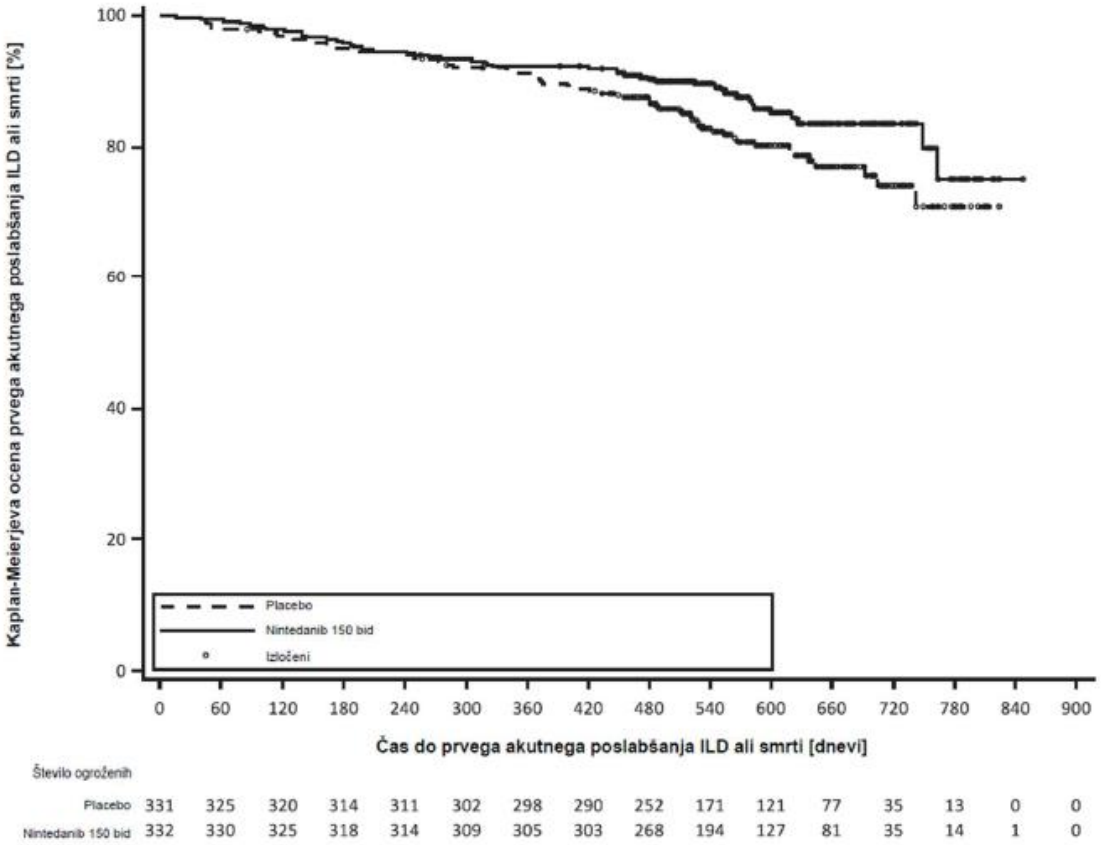
	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	331	332
5- % prag		
Število (%) odzivnih[1] FVC	104 (31,4)	158 (47,6)
Primerjava s placebom		
Razmerje obetov [2]		2,01
95 % IZ		(1,46; 2,76)
Nominalna vrednost p		< 0,0001
10- % prag		
Število (%) odzivnih[1] FVC	169 (51,1)	197 (59,3)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

	placebo	nintedanib 150 mg dvakrat na dan
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 prejemajo nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo 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 enot 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 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 klasifikacijskih 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 prejemala 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, bodisi v skupino, ki je prejemala 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 prejemalo stabilno terapijo z mikofenolatom (46,5 % mofetilmikofenolat, 1,9 % natrijev mikofenolat, 0,5 % mikofenolno kislino). Varnostni profil bolnikov, ki so prejemali mikofenolat, in bolnikov, ki mikofenolata niso prejemali, 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 prejemali nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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

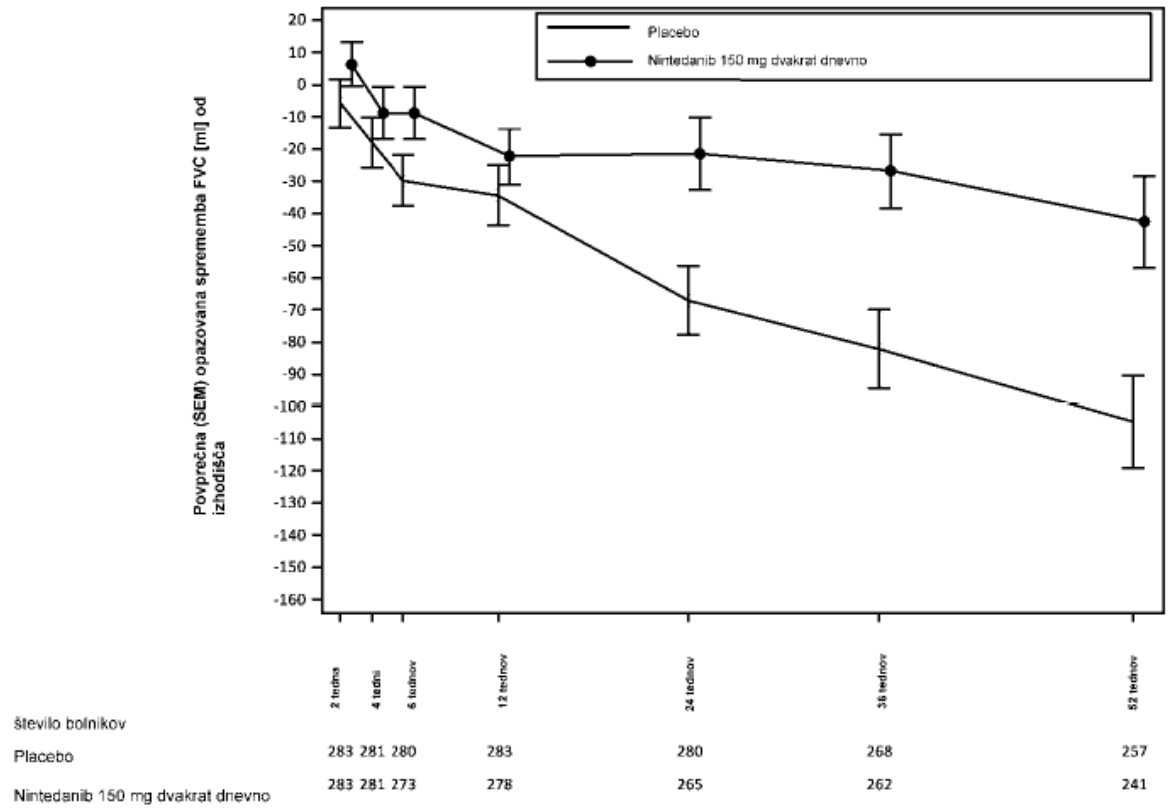
[1] Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, statusa ATA, spola, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [ml], starosti, višine in ob upoštevanju interakcij zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa. Naključni 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 prejemala nintedanib, imelo predviden absoluten upad FVC > 5 % (20,6 % v skupini, ki je prejemala nintedanib, in 28,5 % v skupini, ki je prejemala 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 prejemala nintedanib, v primerjavi z 18,1 % v skupini, ki je prejemala 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 SENSCIS) 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



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)
Povprečna1 (SE) sprememba od izhodišča 52. teden	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Primerjava s placebom		
Razlika[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) 52. teden

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 prejemala nintedanib (n = 10; 3,5 %), in skupino, ki je prejemala 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
Fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) pri otrocih in mladostnikih
Klinično varnost in učinkovitost nintedaniba pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, s klinično pomembnimi fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (ILD) so ocenili v raziskovalnem randomiziranem, dvojno slepem in s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (InPedILD 1199.337) (glejte poglavje 4.2).

V preskušanje InPedILD so bili vključeni otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, s klinično pomembno fibrozirajočo ILD in najmanj 25 % predvidene FVC. Bolnikom so postavili diagnozo fibrozirajoče ILD na podlagi znakov fibroze pri dveh slikanjih HRCT (pri čemer je bilo eno slikanje HRCT opravljeno v predhodnih 12 mesecih) ali znakov fibroze pri biopsiji pljuč in enem slikanju HRCT v predhodnih 12 mesecih.

Klinično pomembna bolezen je bila opredeljena kot ocena Fan ≥ 3 ali dokumentirani znaki kliničnega napredovanja v katerem koli časovnem obdobju. Znaki kliničnega napredovanja so temeljili na ≥ 10-odstotnem relativnem upadu predvidene FVC, 5- do 10-odstotnem relativnem upadu predvidene FVC s poslabšanjem simptomov, poslabšanju fibroze pri HRCT ali drugih merilih kliničnega poslabšanja, pripisanega napredujoči pljučni fibrozi (npr. povečana potreba po kisiku, zmanjšana difuzijska kapaciteta), čeprav to ni bil pogoj za vključitev bolnikov z oceno Fan ≥ 3.
Bolnike so v razmerju 2 : 1 randomizirali na 24-tedensko prejemanje nintedaniba dvakrat na dan (odmerki, prilagojeni telesni masi, vključno z uporabo 25-mg kapsule) ali ustreznega odmerka placeba, čemur je sledilo odprto zdravljenje z nintedanibom, ki je trajalo različno dolgo. Dovoljena je bila uporaba standardnega zdravljenja, če je lečeči zdravnik presodil, da je klinično indicirana.

Skupno so randomizirali 39 bolnikov (61,5 % žensk), (6–11 let: 12 bolnikov, 12–17 let: 27 bolnikov). Povprečna [standardni odklon (SD)] starost je bila 12,6 (3,3) leta.
Povprečna (SD) telesna masa je bila 42,2 kg (17,8 kg); 6–11 let: 26,6kg (10,4 kg), 12–17 let: 49,1 kg (16,0 kg). V preskušanje 1199-0337 so bili vključeni bolniki z vrsto različnih bolezni. Najpogostejše posamezne osnovne diagnoze ILD so bile »pomanjkanje surfaktantnih proteinov« (nintedanib: 26,9 %; placebo: 38,5 %), »sistemska skleroza« (nintedanib: 15,4 %; placebo: 23,1 %) in »toksični/radiacijski/z zdravilom povzročeni pnevmonitis« (nintedanib: 11,5 %; placebo: 7,7 %). Pri 2 bolnikih so poročali o kroničnem hipersenzitivnostnem pnevmonitisu (nintedanib: 7,7 %). Preostale osnovne diagnoze ILD, o katerih so poročali pri po 1 bolniku, so bile fibroza po presaditvi krvotvornih matičnih celic, juvenilni revmatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, dermatomiozitis (DM), deskvamacijska intersticijska pljučnica, influenca H1N1, nejasna (kronična difuzna pljučna bolezen), sindrom COPA, mutacija gena COPA, nediferencirana bolezen vezivnega tkiva, poinfekcijski obliterantni bronhiolitis, neopredeljena ILD, idiopatska in s STING povezana vaskulopatija.

Pri vseh bolnikih so poročali o najmanj enem sočasnem zdravljenju med dvojno slepim obdobjem. Uporaba sočasnih zdravil (ob izhodišču, med zdravljenjem in po prekinitvi uporabe zdravila v preskušanju) za zdravljenje osnovne bolezni, vključno s kortikosteroidi in imunomodulatorji, je bila dovoljena.

Rezultati primarnih opazovanih dogodkov so bili naslednji:
- izpostavljenost nintedanibu, opisana kot AUCτ,ss na podlagi odvzetih vzorcev v stanju dinamičnega ravnovesja, je bila na splošno podobna pri otrocih in mladostnikih ter primerljiva z AUCτ,ss, opaženo pri odraslih (glejte poglavje 5.2);
- delež bolnikov z neželenimi dogodki, ki so se pojavili med zdravljenjem, po 24 tednih je znašal 84,6 % v skupini z nintedanibom (6–11 let: 75,0 %, 12–17 let: 88,9 %) in 84,6 % v skupini s placebom (6–11 let: 100 %, 12–17 let: 77,8 %).

Primarnega opazovanega dogodka za oceno učinkovitosti v študiji ni bilo.

Sekundarni opazovani dogodek delovanja pljuč je bil sprememba % predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC) od izhodišča do 24. tedna oziroma 52. tedna. Prilagojena povprečna sprememba % predvidene FVC od izhodišča do 24. tedna je bila 0,31 (95-% IZ –2,36; 2,98) v skupini z nintedanibom in –0,89 (95-% IZ –4,61; 2,82) v skupini s placebom, pri čemer je bila prilagojena povprečna (95-% IZ) razlika v % predvidene FVC 1,21 (95-% IZ –3,40; 5,81) v korist nintedaniba. Po 52 tednih je prilagojena povprečna razlika v spremembi % predvidene FVC od izhodišča med zdravljenima skupinama znašala 1,77 (95-% IZ –4,70; 8,25).
Pri pediatričnih bolnikih so pri opazovanem dogodku % predvidene FVC in številnih drugih raziskovalnih opazovanih dogodkih za oceno učinkovitosti opazili veliko variabilnost v odzivu na zdravljenje z nintedanibom.

Sekundarni opazovani dogodki za oceno varnosti so vključevali:
- delež bolnikov s patološkimi spremembami epifiznih rastnih plošč, ki so se pojavile med zdravljenjem; ta delež je bil po 24 tednih podoben v obeh zdravljenih skupinah (7,7 % v obeh zdravljenih skupinah). Po 52 tednih je bil delež bolnikov s patološkimi spremembami 11,5 % za nintedanib/nintedanib in 15,4 % za placebo/nintedanib;
- delež bolnikov s patološkimi spremembami, ki so se pojavile med zdravljenjem in so jih opazili med pregledom zob ali med slikanjem; ta delež je po 24 tednih znašal 46,2 % v skupini z nintedanibom in 38,5 % v skupini s placebom. Po 52 tednih je bil delež bolnikov s patološkimi spremembami 50,0 % za nintedanib/nintedanib in 46,2 % za placebo/nintedanib.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z nintedanibom za vse podskupine pediatrične populacije z IPF (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z nintedanibom za pediatrično populacijo, mlajšo od 6 let, s fibrozirajočo ILD (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. Izpostavljenost nintedanibu se je povečevala sorazmerno z odmerkom pri odmerkih 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).

V študiji *in vitro* mešanje kapsul nintedaniba z majhno količino jabolčne čežane ali čokoladnega pudinga do 15 minut ni imelo vpliva na farmacevtsko kakovost. Nabrekanje in deformacijo kapsul zaradi vode, ki jo je vsrkala želatinasta ovojnica kapsule, so opazili pri dolgotrajnejši izpostavljenosti mehki hrani. Zato se ne pričakuje, da bi zaužitje kapsul z mehko hrano spremenilo klinični učinek, če se kapsule zaužijejo takoj.

Porazdelitev
Nintedanib se porazdeli v najmanj dveh fazah. Po intravenskem infundiranju so opazili velik porazdelitveni volumen (V_{ss}: 1,050 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 estra. 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: 1,390 ml/min; 28,8 % gCV). V 48 urah se je s sečem izločilo približno 0,05 % odmerka nespremenjene učinkovine (31,5 % gCV) po peroralnem zaužitju in približno 1,4 % odmerka (24,2 % gCV) po ntravenskem 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 AUCτ. 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 farmokokinetike pri posebnih populacijah
Farmakokinetične lastnosti nintedaniba so bile pri zdravih prostovoljcih podobne kot pri bolnikih z IPF, bolnikih z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi ILD 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 očistkom 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 AUCτ,ss se je zmanjšala za 16 % pri 45-letnem bolniku in povečala za 13 % pri 76-letnem bolniku v primerjavi z bolnikom s 30 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.

Pediatrična populacija
Glede na analizo farmakokinetičnih podatkov iz študije InPedILD (1199.337) je peroralna uporaba nintedaniba v skladu z algoritmom za odmerjanje na podlagi telesne mase privedla do izpostavljenosti v razponu, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih. Opažena geometrijska sredina izpostavljenosti na podlagi AUCτ,ss (geometrijski koeficient variacije) je bila 175 ng/ml h (85,1 %) pri 10 bolnikih, starih od 6 do 11 let, in 167 ng/ml h (83,6 %) pri 23 bolnikih, starih od 12 do 17 let.

Telesna masa
Opazili so inverzno korelacijo med telesno maso in izpostavljenostjo nintedanibu. Vrednost AUCτ,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 Kavkazijci (popravljena 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 $AUC_{0\text{-}tz}$ 96 % (70 % – 131 %) (n = 12 za primerjavo med posamezniki). Vdrugi 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 $AUC_{0\text{-}tz}$ 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 µg etinilestradiola in 150 µg 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 %; $AUC_{0\text{–}tz}$) za etinilestradiol ter 101 % (90 %–113 %; C_{max}) in 96 % (91 %–102 %; $AUC_{0\text{–}tz}$) 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 fibrozirajočimi ILD 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 mladih podganah so opazili ireverzibilne spremembe sklenine in zobovine pri nenehno hitrorastočih sekalcih, ne pa tudi pri ličnikih ali kočnikih. Poleg tega so opazili odebelitev epifiznih rastnih plošč v obdobjih rasti kosti, kar je bilo reverzibilno po prenehanju uporabe zdravila. 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 ravneh 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 (≤ 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, srednjeverižni
trda mast
poligliceril-3 dioleat

Ovojnica kapsule
želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
prečiščena voda

Tiskarsko barvilo
Nintedanib Teva 100 mg mehke kapsule
šelak
karmin (E120)
propilenglikol (E1520)
simetikon

Nintedanib Teva 150 mg mehke kapsule
šelak
črni železov oksid (E172)
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 Teva 100 mg mehke kapsule
30 x 1 mehkih kapsul v OPA/Alu/PVC aluminijevih perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki
60 x 1 mehkih kapsul v OPA/Alu/PVC aluminijevih perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki

Nintedanib Teva 150 mg mehke kapsule
30 x 1 mehkih kapsul v OPA/Alu/PVC aluminijevih perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki
60 x 1 mehkih kapsul v OPA/Alu/PVC aluminijevih perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje 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 zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Nemčija

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

H/25/03236/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8.9.2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.05.2025