

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky Nintedanib Accord 150 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 100 mg nintedanibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka 100 mg obsahuje 1,2 mg sójového lecithinu.

Nintedanib Accord 150 mg měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 150 mg nintedanibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka 150 mg obsahuje 1,8 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka).

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky

Broskvově zbarvená neprůhledná oválná měkká želatinová tobolka o velikosti přibližně 16 mm, potištěná černým inkoustem „JF1“, obsahující jasně zelenožlutou až světle žlutou suspenzi.

Nintedanib Accord 150 mg měkké tobolky

Hnědě zbarvená neprůhledná oválná měkká želatinová tobolka o velikosti přibližně 18 mm, potištěná černým inkoustem „JF2“ obsahující jasně zelenožlutou až světle žlutou suspenzi.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nintedanib Accord je indikován k léčbě dospělých s idiopatickou plicní fibrózou (IPF).

Nintedanib Accord je také indikován k léčbě dospělých s jinými chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními onemocněními (ILD) s progresivním fenotypem (viz bod 5.1).

Nintedanib Accord je indikován k léčbě dospělých se systémovou sklerodermií s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (*Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease*, SSc-ILD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou onemocnění, pro která je přípravek Nintedanib Accord schválen.

Dávkování

Doporučená dávka je 150 mg nintedanibu dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin. Dávku 100 mg dvakrát denně je doporučeno používat pouze u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg dvakrát denně.

Jestliže dojde k vynechání dávky, je třeba podávání obnovit podáním doporučené dávky v následujícím plánovaném termínu. Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient nesmí užít dodatečnou dávku. Doporučená maximální denní dávka 300 mg nesmí být překročena.

Úpravy dávky

Kromě případné symptomatické léčby by zvládnutí nežádoucích účinků přípravku Nintedanib Accord (viz body 4.4 a 4.8) mohlo zahrnovat snížení dávky a dočasné přerušení do doby, než je příslušný nežádoucí účinek zvládnut do té míry, že lze pokračovat v léčbě. V léčbě přípravkem Nintedanib Accord lze pokračovat podáváním plné dávky (150 mg dvakrát denně) nebo snížené dávky (100 mg dvakrát denně). Pokud pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denně, léčbu přípravkem Nintedanib Accord je třeba ukončit.

Pokud průjem, nauzea a/nebo zvracení přetrvávají navzdory náležité podpůrné léčbě (včetně antiemetické léčby), může být nezbytné snížení dávky nebo přerušení léčby. Léčbu je možné znovu zahájit sníženou dávkou (100 mg dvakrát denně) nebo plnou dávkou (150 mg dvakrát denně). V případě těžkého průjmu, nauzey a/nebo zvracení přetrvávajícího navzdory symptomatické léčbě má být léčba přípravkem Nintedanib Accord ukončena (viz bod 4.4).

V případě přerušení z důvodu zvýšených hladin aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) > 3x horní hranice normálních hodnot (upper limit of normal, ULN) lze při návratu hladin aminotransferáz na výchozí hodnotu obnovit léčbu přípravkem Nintedanib Accord podáním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) a dávku následně zvýšit na plnou výši (150 mg dvakrát denně) (viz body 4.4 a 4.8).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nintedanib Accord u dětí ve věku 0–18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů nebyly zjištěny rozdíly v bezpečnosti a účinnosti. Dávku není třeba *a priori* upravovat na základě věku. U pacientů ve věku ≥ 75 let existuje větší pravděpodobnost, že ke zvládnutí nežádoucích účinků bude třeba dávku snížit (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat úvodní dávku. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pugh) je doporučená dávka přípravku Nintedanib Accord 100 mg dvakrát denně v rozmezí přibližně 12 hodin. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pugh) je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby jako nástroj ke zvládnutí nežádoucích účinků. Bezpečnost a účinnost přípravku Nintedanib Accord nebyly studovány u pacientů s poruchou funkce jater klasifikovanou jako skóre B a C dle Childa a Pugh. Léčba pacientů se středně těžkou (skóre B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (skóre C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater přípravkem Nintedanib Accord se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Nintedanib Accord je určen k perorálnímu podání. Tobolky je třeba užívat s jídlem, spolknout celé, zapít vodou, a tobolky nežvýkat. Tobolka se nemá otvírat ani drtit (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Hypersenzitivita na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální poruchy

Průjem

Průjem byl v klinických hodnoceních (viz bod 5.1) nejčastějším hlášeným gastrointestinálním nežádoucím účinkem (viz bod 4.8). U většiny pacientů se jednalo o nežádoucí účinek mírné až střední intenzity a objevoval se během prvních 3 měsíců léčby.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné případy průjmu vedoucí k dehydrataci a poruchám rovnováhy elektrolytů. Pacienty je třeba při prvních příznacích léčit adekvátní hydratací a léčivými přípravky proti průjmu, např. loperamidem, přičemž může být nutné snížit dávku nebo přerušit léčbu. V léčbě nintedanibem lze pokračovat podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) nebo plné dávky (150 mg dvakrát denně). Pokud těžký průjem přetrvává navzdory symptomatické léčbě, je třeba léčbu nintedanibem ukončit.

Nauzea a zvracení

Nauzea a zvracení byly často hlášenými gastrointestinálními nežádoucími účinky (viz bod 4.8). U většiny pacientů byly nauzea a zvracení mírné až střední intenzity. V klinických hodnoceních vedla nauzea k ukončení podávání nintedanibu až u 2,1 % pacientů, zvracení vedlo k ukončení podávání nintedanibu až u 1,4 % pacientů.

Pokud potíže přetrvávají i přes odpovídající podpůrnou péči (včetně antiemetické léčby), může být nutné snížit dávku nebo léčbu přerušit. V léčbě lze pokračovat podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) nebo plné dávky (150 mg dvakrát denně). Pokud závažné příznaky přetrvávají, je třeba léčbu nintedanibem ukončit.

Funkce jater

Bezpečnost a účinnost nintedanibu nebyly studovány u pacientů se středně těžkou (skóre B dle Childa a Pugh) nebo těžkou (skóre C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater. Léčba nintedanibem se proto u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2). Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater může zvýšit riziko nežádoucích účinků (skóre A dle Childa a Pugh). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) se doporučuje léčba sníženou dávkou nintedanibu (viz body 4.2 a 5.2).

Při léčbě nintedanibem byly pozorovány případy lékem indukovaného poškození jater včetně závažného poškození jater s fatálními následky. K většině jaterních příhod došlo během prvních tří měsíců léčby. Hladiny jaterních aminotransferáz a bilirubinu je tedy třeba vyšetřit před zahájením léčby a během prvního měsíce léčby nintedanibem. Pacienti mají pak být monitorováni v pravidelných intervalech během následujících dvou měsíců léčby a pravidelně poté (např. při každé kontrole pacienta) nebo dle klinické indikace.

Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza v krvi (ALKP), gamaglutamyltransferáza (GGT), viz bod 4.8) a bilirubinu bylo ve většině případů po snížení dávky nebo přerušení podávání přípravku reverzibilní. Jsou-li zjištěny zvýšené hladiny aminotransferáz (AST nebo ALT) > 3x ULN, doporučuje se snížit dávku nebo přerušit léčbu nintedanibem a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Při návratu hladin aminotransferáz na výchozí hodnotu lze v léčbě nintedanibem pokračovat podáváním plné dávky (150 mg dvakrát denně) nebo léčbu obnovit podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně), kterou lze následně zvýšit na plnou výši (viz bod 4.2). Pokud se kterékoli zvýšení hodnot jaterních testů pojí s klinickými příznaky poškození jater, např. žloutenkou, je léčbu nintedanibem třeba trvale ukončit. Je třeba vyšetřit jiné možné příčiny zvýšení hladin jaterních enzymů.

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

Funkce ledvin

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

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

Krvácení

Inhibice receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR; *vascular endothelial growth factor receptor*) může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení.

Pacienti se známým rizikem krvácení, včetně pacientů s dědičnou predispozicí ke krvácení nebo pacientů, kterým byly podávány plné dávky antikoagulační léčby, nebyli do klinických hodnocení zařazeni. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nezávažné a závažné příhody krvácení, z nichž některé byly fatální (bez ohledu na to, zda pacienti užívali nebo neužívali antikoagulační nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení). Tyto pacienty lze proto nintedanibem léčit pouze tehdy, jestliže předpokládaný přínos převažuje nad možným rizikem.

Arteriální tromboembolické příhody

Pacienti s nedávnou anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody byli z klinických hodnocení vyřazeni. V klinických hodnoceních byly arteriální tromboembolické příhody hlášeny s nízkou četností (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 2,5 % u nintedanibu versus 0,7 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 0,9 % u nintedanibu versus 0,9 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSCIS o 0,7 % u nintedanibu versus 0,7 % u placeba). V klinických hodnoceních INPULSIS došlo ve skupině s nintedanibem k infarktu myokardu u vyššího procenta pacientů (1,6 %) v porovnání se skupinou s placebem (0,5 %), zatímco nežádoucí příhody odrážející ischemickou chorobu srdeční byly mezi skupinami s nintedanibem a placebem vyrovnané. V klinickém hodnocení INBUILD byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí: 0,9 % u nintedanibu versus 0,9 % u placeba. V klinickém hodnocení SENSCIS byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí ve skupině s placebem (0,7 %), nebyl ale pozorován ve skupině s nintedanibem. Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, včetně pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji příznaků akutní ischemie myokardu, je třeba zvážit přerušování léčby.

Aneurysmata a arteriální disekce

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

Venózní tromboembolie

V klinických hodnoceních nebylo u pacientů léčených nintedanibem zjištěno žádné zvýšení rizika venózní tromboembolie. Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu se u pacientů může zvýšit riziko tromboembolických příhod.

Gastrointestinální perforace a ischemická kolitida

V klinických hodnoceních byla frekvence pacientů s perforací v obou léčebných skupinách až 0,3 %. Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu mohou mít pacienti zvýšené riziko gastrointestinálních perforací. Případy gastrointestinálních perforací a ischemické kolitidy, z nichž některé byly fatální, byly hlášeny po uvedení přípravku na trh. Obzvláštní péče je zapotřebí při léčbě pacientů po předchozí operaci břicha, s předchozí anamnézou peptických vředů, divertikulárního onemocnění nebo souběžného podávání kortikosteroidů či nesteroidních antiflogistik (NSAID). Léčbu nintedanibem je

možné zahájit nejdříve za 4 týdny po operaci břicha. U pacientů, u kterých dojde ke gastrointestinální perforaci nebo ischemické kolitidě, je třeba léčbu nintedanibem trvale ukončit. Výjimečně lze nintedanib znovu nasadit po úplném odeznění ischemické kolitidy a pečlivém zhodnocení stavu pacienta a jiných rizikových faktorů.

Nefrotická proteinurie a trombotická mikroangiopatie

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů nefrotické proteinurie, a to s poruchou funkce ledvin či bez ní. Histologické nálezy v jednotlivých případech odpovídaly glomerulární mikroangiopatii s renálními tromby nebo bez nich. Po vysazení nintedanibu bylo pozorováno vymizení příznaků, v některých případech s reziduální proteinurií. U pacientů, u kterých se vyvinou známky a příznaky nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušení léčby.

Inhibitory dráhy VEGF jsou spojovány s trombotickou mikroangiopatií (TMA), což se týká i velmi malého počtu případů hlášených u nintedanibu. Pokud by byly u pacienta léčeného nintedanibem zjištěny laboratorní nebo klinické nálezy poukazující na TMA, má být léčba nintedanibem ukončena a provedeno důkladné vyšetření přítomnosti TMA.

Hypertenze

Podávání nintedanibu může zvýšit krevní tlak. Systémový krevní tlak je třeba měřit pravidelně a dle klinické indikace.

Plicní hypertenze

Údaje o použití nintedanibu u pacientů s plicní hypertenzí jsou omezené.

Pacienti s významnou plicní hypertenzí (srdeční index ≤ 2 l/min/m² nebo parenterální epoprostenol/treprostinil nebo významné pravostranné srdeční selhání) byli z klinických hodnocení INBUILD a SENSICIS vyřazeni.

Nintedanib nemají užívat pacienti s těžkou plicní hypertenzí. U pacientů s lehkou až středně těžkou plicní hypertenzí se doporučuje pečlivé sledování.

Komplikace při hojení ran

V klinických hodnoceních nebyla zjištěna zvýšená frekvence narušeného hojení ran. Na základě mechanismu účinku může nintedanib narušit hojení ran. Nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly specificky účinek nintedanibu na hojení ran. Léčbu nintedanibem je proto možné zahájit nebo – v případě perioperativního přerušení – obnovit pouze na základě klinického zhodnocení adekvátního hojení ran.

Společné podávání s pirfenidonem

Ve studiích zaměřené na farmakokinetiku byla zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem u pacientů s IPF. Na základě těchto výsledků nebyl při souběžném podávání zjištěn žádný průkaz relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi nintedanibem a pirfenidonem (viz bod 5.2). S ohledem na podobnost bezpečnostních profilů obou léčivých přípravků lze očekávat aditivní nežádoucí účinky včetně gastrointestinálních a jaterních nežádoucích účinků. Poměr přínosu a rizika nebyl u souběžné léčby s pirfenidonem stanoven.

Účinek na QT interval

V programu klinického hodnocení nebylo prokázáno prodloužení QT intervalu nintedanibem (bod 5.1). Vzhledem k tomu, že u některých jiných inhibitorů tyrozinkinázy byl prokázán účinek na QT interval, je třeba opatrnosti, pokud je nintedanib podáván pacientům, u kterých by mohlo dojít k prodloužení QTc.

Alergická reakce

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Glykoprotein P (P-gp)

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

Potentní induktory P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Je třeba zvážit výběr alternativního souběžně podávaného léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat P-gp.

Enzymy cytochromu (CYP)

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

Společné podávání s jinými léčivými přípravky

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

Společné podávání nintedanibu s bosentanem nijak nezměnilo farmakokinetiku nintedanibu (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/ Antikoncepce

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

Těhotenství

Údaje o podávání nintedanibu těhotným ženám nejsou k dispozici, ale předklinické studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu této léčivé látky (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že nintedanib může poškozovat také lidský plod, nesmí se během těhotenství užívat (viz bod 4.3), a před zahájením léčby nintedanibem a v jejím průběhu je nutné podle potřeby provádět těhotenské testy.

Pacientky je třeba poučit, aby v případě, že během léčby nintedanibem otěhotní, informovaly svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže pacientka v průběhu léčby nintedanibem otěhotní, léčba se musí přerušit a pacientka musí být informována o potenciálním nebezpečí pro plod.

Kojení

Informace o vylučování nintedanibu a jeho metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici.

Předklinické studie prokázaly, že se do mléka kojících samic potkanů vylučují malá množství

nintedanibu a jeho metabolitů ($\leq 0,5$ % podané dávky). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby nintedanibem přerušeno.

Fertilita

Předklinické studie nepotvrdily negativní vliv na mužskou fertilitu (viz bod 5.3). Subchronické a chronické studie toxicity neposkytly při systémové expozici srovnatelné s maximální doporučenou dávkou pro člověka (maximum recommended human dose, MRHD) 150 mg dvakrát denně žádné důkazy o negativním vlivu na samičí fertilitu potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nintedanib Accord má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby byli v průběhu léčby přípravkem Nintedanib Accord při řízení a obsluze strojů opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s použitím nintedanibu byly v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh průjem, nauzea a zvracení, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti a zvýšení hladin jaterních enzymů.

Informace k léčbě vybraných nežádoucích účinků viz bod 4.4. Tabulkový přehled nežádoucích účinků
Tabulka 1 poskytuje souhrn nežádoucích účinků léčiva (ADR) dle třídy orgánových systémů MedDRA a kategorie frekvencí za použití této konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Souhrn nežádoucích účinků dle kategorie frekvencí

Frekvence			
Třídy orgánových systémů preferovaný termín	Idiopatická plicní fibróza	Jiné chronické fibrotizujícíILD s progresivním fenotypem	Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním one mocněním
Poruchy krve a lymfatického systému			
Trombocytopenie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená tělesná hmotnost	Časté	Časté	Časté
Snížená chuť k jídlu	Časté	Velmi časté	Časté
Dehydratace	Méně časté	Méně časté	Není známo
Srdeční poruchy			
Infarkt myokardu	Méně časté	Méně časté	Není známo
Cévní poruchy			
Krvácení (viz bod 4.4)	Časté	Časté	Časté
Hypertenze	Méně časté	Časté	Časté
Aneurysmata a arteriální disekce	Není známo	Není známo	Není známo
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvracení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Méně časté	Není známo
Kolitida	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest			

Lékem indukované poškození jater	Méně časté	Časté	Méně časté
Zvýšené hladiny jaterních enzymů	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT)	Časté	Velmi časté	Časté
Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy (AST)	Časté	Časté	Časté
Zvýšené hladiny gama glutamyltransferázy (GGT)	Časté	Časté	Časté
Hyperbilirubinemie	Méně časté	Méně časté	Není známo
Zvýšené hladiny alkalické fosfatázy (ALKP) v krvi	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka	Časté	Časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Alopecie	Méně časté	Méně časté	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest			
Renální selhání (viz bod 4.4)	Není známo	Není známo	Méně časté
Proteinurie	Méně časté	Méně časté	Není známo
Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Průjem

V klinických hodnoceních (viz bod 5.1) byl průjem nejčastěji hlášenou gastrointestinální příhodou. U většiny pacientů byla tato příhoda mírné až střední intenzity. Více než dvě třetiny pacientů s průjmem hlásily jeho první nástup již během prvních tří měsíců léčby. U většiny pacientů byly tyto příhody zvládnuty protiprůjmovou léčbou, snížením dávky nebo přerušením léčby (viz bod 4.4). Přehled příhod průjmu hlášených v klinických hodnoceních je uveden v tabulce 2:

Tabulka 2: Průjem v klinických hodnoceních během 52 týdnů

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Průjem	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Těžký průjem	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Průjem vedoucí ke snížení dávky nintedanibu	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Průjem vedoucí k ukončení podávání nintedanibu	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

V klinických hodnoceních INPULSIS byly zvýšené hladiny jaterních enzymů (viz bod 4.4) hlášeny u 13,6 % pacientů léčených nintedanibem oproti 2,6 % pacientů užívajících placebo. V klinickém hodnocení INBUILD byly zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášeny u 22,6 % pacientů léčených nintedanibem oproti 5,7 % pacientů užívajících placebo. V klinickém hodnocení SENSCIS byly

zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášeny u 13,2 % pacientů léčených nintedanibem oproti 3,1 % pacientů užívajících placebo. Zvýšené hladiny jaterních enzymů byly reverzibilní a nesouvisely s klinicky prokázaným onemocněním jater.

Další informace ke zvláštním populacím, doporučeným opatřením a úpravám dávek v případě průjmu a zvýšených hladin jaterních enzymů jsou uvedeny také v bodech 4.4, respektive 4.2.

Krvácení

V klinických hodnoceních byla frekvence pacientů, u kterých se vyskytlo krvácení, o něco vyšší u pacientů léčených nintedanibem, nebo byla v obou léčebných ramenech srovnatelná (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 10,3 % u nintedanibu versus 7,8 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 11,1 % u nintedanibu versus 12,7 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSCIS o 11,1 % u nintedanibu versus 8,3 % u placeba). Nejčastější hlášenou krvácivou příhodou byla nezávažná epistaxe. Závažné krvácivé příhody se vyskytly s nízkou frekvencí ve 2 léčebných skupinách (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 1,3 % u nintedanibu versus 1,4 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 0,9 % u nintedanibu versus 1,5 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSCIS o 1,4 % u nintedanibu versus 0,7 % u placeba).

Krvácivé příhody po uvedení přípravku na trh zahrnují mimo jiné krvácení v gastrointestinálním, respiračním a centrálním nervovém orgánovém systému, přičemž nejvyšší frekvence byla u krvácení v gastrointestinálním systému (viz bod 4.4).

Proteinurie

V klinických hodnoceních byla frekvence pacientů, u kterých se vyskytla proteinurie, nízká a v obou léčebných ramenech srovnatelná (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 0,8 % u nintedanibu versus 0,5 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 1,5 % u nintedanibu versus 1,8 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSCIS o 1,0 % u nintedanibu versus 0,0 % u placeba). Nefrotický syndrom nebyl v klinických hodnoceních hlášen. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů nefrotické proteinurie, a to s poruchou funkce ledvin či bez ní. Histologické nálezy v jednotlivých případech odpovídaly glomerulární mikroangiopatii s renálními tromby nebo bez nich. Po vysazení nintedanibu bylo pozorováno vymizení příznaků, v některých případech s reziduální proteinurií. U pacientů, u kterých se vyvinou známky a příznaky nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušení léčby (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro předávkování nintedanibem neexistuje specifické antidotum ani léčba. U dvou pacientů v onkologickém programu došlo k předávkování maximální dávkou 600 mg dvakrát denně po dobu až osmi dnů. Zjištěné nežádoucí účinky byly v souladu se známým bezpečnostním profilem nintedanibu, tedy zvýšené hladiny jaterních enzymů a gastrointestinální příznaky. U obou pacientů tyto nežádoucí účinky odezněly. Ve studiích INPULSIS byl jeden pacient neúmyslně vystaven dávce 600 mg denně po celkovou dobu 21 dní. V době nesprávného dávkování se vyskytla a odezněla nezávažná nežádoucí příhoda (nazofaryngitida); žádné další příhody hlášeny nebyly. V případě předávkování je třeba přerušit léčbu a zahájit odpovídající obecná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Nintedanib je malomolekulární inhibitor tyrozinkináz včetně receptorů destičkového růstového faktoru (PDGFR) α a β , receptoru fibroblastového růstového faktoru (FGFR) 1-3 a VEGFR 1-3. Kromě toho nintedanib inhibuje Lck (tyrozinkinázu specifickou pro lymfocyty), Lyn (tyrozinkinázu lyn), Src (protoonkogen tyrozinkinázu src) a CSF1R (receptor kolonie stimulujícího faktoru 1) kinázy. Nintedanib se kompetitivně váže na adenosintrifosfátovou (ATP) vazebnou kapsu těchto kináz a blokuje intracelulární signální kaskády, u nichž se prokázalo, že se podílejí na patogenezi remodelace fibrotické tkáně u intersticiálních plicních onemocnění.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích *in vitro* s humánními buňkami bylo prokázáno, že nintedanib inhibuje procesy, u nichž se předpokládá, že se podílejí na iniciaci patogeneze fibrózy, uvolňování profibrotických mediátorů z monocytoidních buněk periferní krve a polarizaci makrofágů na alternativně aktivované makrofágy. Bylo rovněž prokázáno, že nintedanib inhibuje základní procesy orgánové fibrózy, proliferaci a migraci fibroblastů a jejich transformaci na aktivní fenotyp myofibroblastů a sekreci extracelulární matrix. Ve studiích se zvířaty vycházejících z řady různých modelů IPF, SSc/SSc-ILD, revmatoidní artritidy s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (rheumatoid arthritis-associated-(RA)-ILD) a dalších orgánových fibróz bylo prokázáno, že nintedanib má protizánětlivé a antifibrotické účinky na plicce, kůži, srdce, ledviny a játra. Kromě toho vykazoval nintedanib vaskulární aktivitu. Redukoval apoptózu buněk endotelu z kožních kapilár a zmírňoval remodelaci plicních cév snížením proliferace buněk hladkého svalstva cév, tloušťky stěny plicních cév a procentuálního podílu okludovaných plicních cév.

Klinická účinnost a bezpečnost

Idiopatická plicní fibróza (IPF)

Klinická účinnost nintedanibu byla hodnocena u pacientů s IPF ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III se stejným uspořádáním (INPULSIS-1 (1199.32) a INPULSIS-2 (1199.34)). Pacienti s výchozí hodnotou FVC < 50 % náležité hodnoty (n.h.) nebo s výchozí difúzní kapacitou pro oxid uhelnatý (DLCO, korigovaná na koncentraci hemoglobinu) < 30 % n.h. byly ze studií vyřazeny. Pacienti byli randomizováni v poměru 3:2 na léčbu nintedanibem 150 mg nebo placebem dvakrát denně po dobu 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu usilovné vitální kapacity (forced vital capacity, FVC). Klíčovými sekundárními cílovými parametry byla změna kvality života oproti výchozímu celkovému skóre hodnocená v 52. týdnu pomocí dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) a doba do první akutní exacerbace IPF.

Roční míra poklesu FVC

Roční míra poklesu FVC (v ml) byla významně snížena u pacientů, kteří byli léčeni nintedanibem, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Výsledný léčebný účinek byl v obou studiích konzistentní. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 3.

Tabulka 3: Roční míra poklesu FVC (ml) ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně

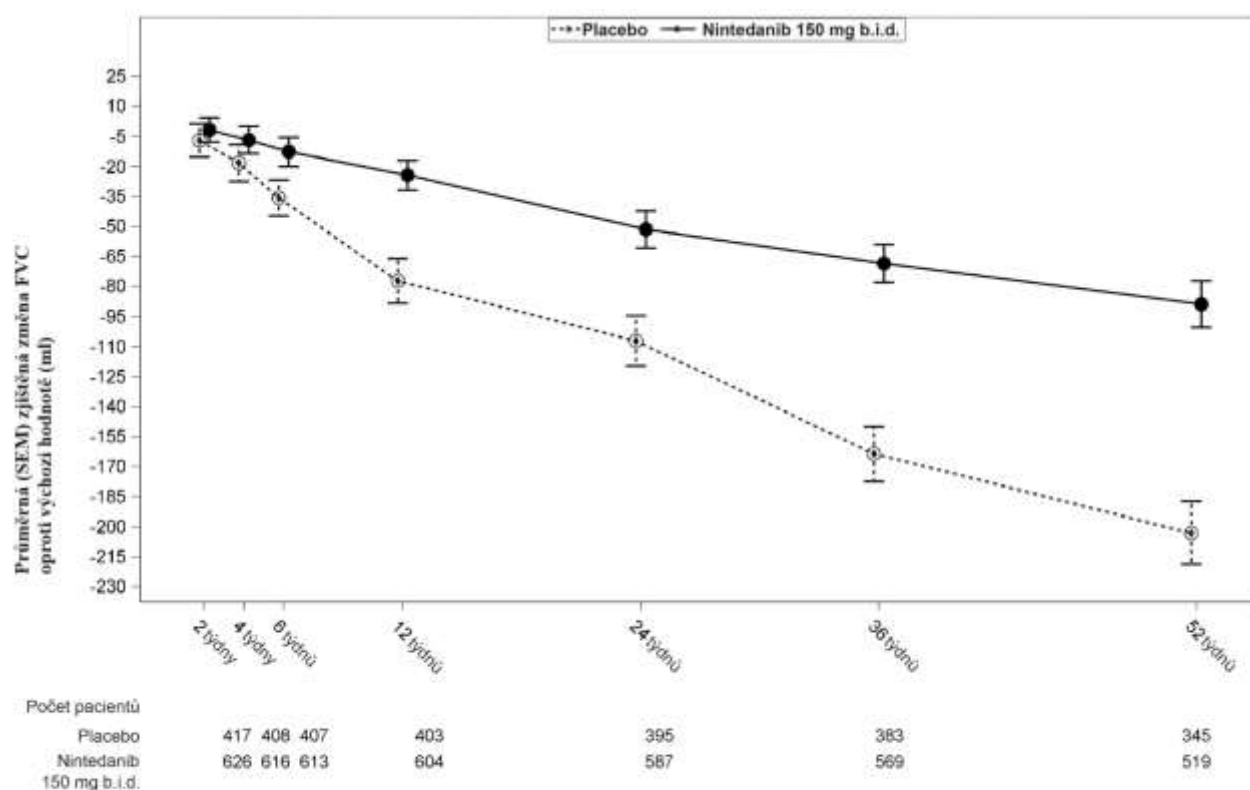
Počet pacientů, jejichž data byla použita k analýze	204	309	219	329	423	638
Míra ¹ (SE) poklesu FVC během 52 týdnů	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Porovnání s placebem						
Rozdíl ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
Hodnota p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

¹Odhad na základě modelu regrese náhodných koeficientů. CI: interval spolehlivosti

V analýze citlivosti, která předpokládá, že u pacientů s chybějícími údaji v 52. týdnu je pokles FVC po posledním měření, jehož výsledek je znám, stejný jako u všech pacientů na placebu, byl upravený rozdíl v roční míře poklesu FVC mezi nintedanibem a placebem 113,9 ml/rok (95% CI 69,2; 158,5) ve studii INPULSIS-1 a 83,3 ml/rok (95% CI 37,6; 129,0) ve studii INPULSIS-2.

Vývoj změny oproti výchozí hodnotě v čase u obou léčebných skupin ve studii INPULSIS-1 a INPULSIS-2 (souhrnná analýza dat) je znázorněn na obr. 1.

Obrázek 1: Průměr (SEM) pozorované změny FVC oproti výchozí hodnotě (ml) v čase, studie INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnně



b.i.d. = dvakrát denně

Analýza dat pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC)

V obou studiích INPULSIS byl podíl pacientů reagujících na léčbu z pohledu FVC, kteří jsou

definováni jako pacienti s maximálním absolutním poklesem FVC do výše 5 % n.h. (prahová hodnota signalizující zvýšené riziko mortality u IPF), významně vyšší ve skupině s nintedanibem než s placebem. Podobné výsledky byly zjištěny v analýzách s využitím konzervativní prahové hodnoty 10 %. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 4.

Tabulka 4: Podíl pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC) v 52. týdnu léčby ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje - léčena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet pacientů, jejichž data byla použita k analýze	204	309	219	329	423	638
5% práh						
Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC ¹)	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Porovnání s placebem						
Poměr šancí		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
Hodnota p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10% práh						
Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC ¹)	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Porovnání s placebem						
Poměr šancí		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
Hodnota p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti, u nichž nedošlo k absolutnímu poklesu FVC v % n.h. většímu než 5 % nebo 10 %, v závislosti na prahu a s hodnocením FVC v 52 týdnech.

² Na základě logistické regrese.

Doba do progresu (absolutní pokles FVC v % n.h. \geq 10 % nebo úmrtí)

V obou studiích INPULSIS bylo riziko progresu statisticky významně nižší u pacientů léčených nintedanibem než u pacientů na placebo. V souhrnné analýze bylo HR 0,60, což představuje 40% snížení rizika progresu u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s pacienty na placebo.

Tabulka 5: Počet pacientů, u nichž během 52 týdnů došlo k absolutnímu poklesu FVC v % n.h. o ≥ 10 % nebo úmrtí a doba do progresu ve studii INPULSIS-1, INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčná skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Porovnání s placebem ¹						
Hodnota p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Poměr rizik ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹Na základě údajů shromážděvaných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah).

²Na základě log-rank testu.

³Na základě Coxova regresního modelu.

Změna celkového skóre SGRQ oproti výchozímu v 52. týdnu

V souhrnné analýze studií INPULSIS byla výchozí skóre SGRQ v hodnotě 39,51 ve skupině s nintedanibem a 39,58 ve skupině s placebem. Odhadovaná průměrná změna celkového skóre SGRQ mezi výchozím stavem a 52. týdnem menší u skupiny s nintedanibem (3,53) než u skupiny s placebem (4,96) a rozdíl mezi léčebnými skupinami byl -1,43 (95% CI: -3,09; 0,23; p = 0,0923). Celkově je účinek nintedanibu na kvalitu života související se zdravím měřenou celkovým skóre SGRQ mírný a naznačuje, že se kvalita života zhoršuje méně než u placeba.

Doba do první akutní exacerbace IPF

V souhrnné analýze studií INPULSIS bylo u pacientů, kteří dostávali nintedanib, zjištěno číselně nižší riziko první akutní exacerbace než u pacientů, kteří dostávali placebo. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 6.

Tabulka 6: Počet pacientů s akutními exacerbacemi IPF během 52 týdnů a analýza doby do první exacerbace na základě příhod hlášených zkoušejícími ve studii INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčná skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porovnání s placebem ¹						
Hodnota p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Poměr rizik ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹Na základě údajů shromážděvaných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah).

²Na základě log-rank testu.

³Na základě Coxova regresního modelu.

V předem specifikované analýze citlivosti byl počet pacientů, u nichž v průběhu 52 týdnů došlo

minimálně k 1 potvrzené exacerbaci, nižší u skupiny s nintedanibem (1,9 % pacientů) než u skupiny s placebem (5,7 % pacientů). Analýzou doby do výskytu sledované příhody s využitím souhrnných dat pro příhody potvrzené exacerbace byl zjištěn poměr rizik (hazard ratio, HR) ve výši 0,32 (95% CI 0,16; 0,65; $p = 0,0010$).

Analýza přežití

Předem specifikovanou souhrnnou analýzou údajů o přežití ve studiích INPULSIS se zjistilo, že celková mortalita v průběhu 52 týdnů byla nižší u skupiny s nintedanibem (5,5 % pacientů) než u skupiny s placebem (7,8 % pacientů). Analýzou doby do úmrtí byl zjištěn HR 0,70 (95% CI 0,43; 1,12; $p = 0,1399$). Výsledky všech cílových bodů přežití (např. mortalita v průběhu léčby a úmrtí v souvislosti s respiračním selháním) vykazovaly soustavné numerické rozdíly ve prospěch nintedanibu.

Tabulka 7: Mortalita ze všech příčin během 52 týdnů ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Porovnání s placebem ¹						
Hodnota p^2		0,2880		0,2995		0,1399
Poměr rizik ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹Na základě údajů shromážděvaných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah).

²Na základě log-rank testu.

³Na základě Coxova regresního modelu.

Dlouhodobá léčba nintedanibem u pacientů s IPF (INPULSIS-ON)

Do otevřeného pokračování klinického hodnocení nintedanibu bylo zařazeno 734 pacientů s IPF. Pacienti, kteří dokončili 52týdenní léčebné období v klinickém hodnocení INPULSIS, absolvovali léčbu nintedanibem v otevřeném pokračovacím klinickém hodnocení INPULSIS-ON. Medián doby expozice u pacientů léčených nintedanibem byl v obou klinických hodnoceních, INPULSIS a INPULSIS-ON, 44,7 měsíce (rozsah 11,9–68,3). Explorativní cílové parametry účinnosti zahrnovaly roční míru poklesu FVC po dobu 192 týdnů, která byla u všech léčených pacientů -135,1 (5,8) ml/rok a odpovídala roční míře poklesu FVC u pacientů léčených přípravkem v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS (-113,6 ml za rok). Profil nežádoucích účinků u nintedanibu v klinickém hodnocení INPULSIS-ON odpovídal profilu nežádoucích účinků v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Pacienti s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí (INSTAGE)

INSTAGE bylo multicentrické multinárodní prospektivní randomizované a dvojité zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami u pacientů s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí ($DLCO \leq 35$ % n.h.) prováděné po dobu 24 týdnů. 136 pacientů bylo léčeno nintedanibem v monoterapii. Výsledek primárního cílového parametru ukázal ve 12. týdnu na základě upravené průměrné změny oproti výchozímu stavu snížení celkového skóre St Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) o -0,77 jednotek. Post hoc porovnáním bylo prokázáno, že pokles FVC u těchto pacientů byl shodný s poklesem FVC u pacientů s méně závažným onemocněním léčených nintedanibem v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Profil bezpečnosti a snášenlivosti nintedanibu u pacientů s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí byl shodný s profilem zjištěným v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Další data z klinického hodnocení fáze IV INJOURNEY s nintedanibem podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně a s přidáním pirfenidonu

Souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem byla zkoumána v explorativním, otevřeném, randomizovaném klinickém hodnocení nintedanibu podávaného v dávce 150 mg dvakrát denně s přidáním pirfenidonu (v dávce titrované na 801 mg třikrát denně) v porovnání s nintedanibem podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně v monoterapii u 105 randomizovaných pacientů po dobu 12 týdnů. Primárním cílovým parametrem byl procentuální podíl pacientů s gastrointestinálními nežádoucími účinky od výchozího stavu do týdne 12. Gastrointestinální nežádoucí účinky byly časté a odpovídaly stanovenému bezpečnostnímu profilu obou přípravků. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených pirfenidonem přidaným k nintedanibu oproti nintedanibu v monoterapii byl průjem, nauzea a zvracení.

Průměrné (SE) absolutní změny FVC od výchozího stavu do týdne 12 byly -13,3 (17,4) ml u pacientů léčených nintedanibem s přidáním pirfenidonu (n = 48) v porovnání s -40,9 (31,4) ml u pacientů léčených nintedanibem v monoterapii (n = 44).

Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem

Klinická účinnost nintedanibu byla zkoumána u pacientů s jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem ve dvojitě zaslepeném, randomizovaném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (INBUILD). Pacienti s IPF byli vyloučeni. Pacienti s klinickou diagnózou chronického fibrotizujícíhoILD byli zařazeni, pokud vyšetření HRCT prokázalo relevantní rozsah fibrózy (více než 10 % fibrotického postižení) a vykazovali klinické známky progresu (definované jako $\geq 10\%$ pokles FVC, $\geq 5\%$ pokles FVC a $<10\%$ se zhoršením příznaků nebo výsledků na HRCT, či zhoršením příznaků a zhoršením výsledků na HRCT, vše během 24 měsíců před screeningem). Pacienti museli mít hodnotu FVC větší nebo rovnou 45 % n.h. a hodnotu DLCO 30 % až méně než 80 % n.h. Pacienti museli mít progresi onemocnění navzdory léčbě považované v rámci klinické praxe za přiměřenou relevantnímuILD pacienta.

K podávání buď nintedanibu 150 mg dvakrát denně nebo odpovídajícího placebo po dobu alespoň 52 týdnů bylo randomizováno celkem 663 pacientů, a to v poměru 1:1. Medián expozice nintedanibu po celou dobu trvání klinického hodnocení byl 17,4 měsíce a průměrná expozice nintedanibu po celou dobu trvání klinického hodnocení byla 15,6 měsíce. Randomizace byla stratifikována na základě fibrotického nálezu z vyšetření HRCT hodnoceného centrálními hodnotiteli. Randomizováno bylo 412 pacientů s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT (UIP) a 251 pacientů s jinými fibrotickými změnami na HRCT. V tomto klinickém hodnocení byly k analýze definovány 2 koprimary populace: všichni pacienti (celková populace) a pacienti s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT (UIP). Pacienti s jinými fibrotickými změnami na HRCT představovali „doplňkovou“ populaci.

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu usilovné vitální kapacity (FVC) (v ml) během 52 týdnů. Hlavními sekundárními cílovými parametry byly absolutní změna celkového skóre dotazníku King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) od výchozího stavu do 52. týdne, doba do první akutní exacerbaceILD nebo do úmrtí během 52 týdnů a doba do úmrtí během 52 týdnů.

Pacienti měli průměrný (standardní odchylka [SD, min-max]) věk 65,8 (9,8; 27–87) let a průměrnou hodnotu FVC 69,0 % n.h. (15,6; 42–137). Základní klinické diagnózyILD ve skupinách zastoupených v klinickém hodnocení byly hypersenzitivní pneumonitida (26,1 %), autoimunitníILD (25,6 %), idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie (18,9 %), neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie (17,2 %) a jináILD (12,2 %).

Klinické hodnocení INBUILD nebylo navrženo ani síla testu v něm použitého nebyla nastavena k tomu, aby se prokázal přínos nintedanibu v podskupinách se specifickými diagnózami. Konzistentní účinky byly prokázány v podskupinách s diagnózouILD. Zkušenosti s nintedanibem u velmi vzácných progresivních fibrotizujícíchILD jsou omezené.

Roční míra poklesu FVC

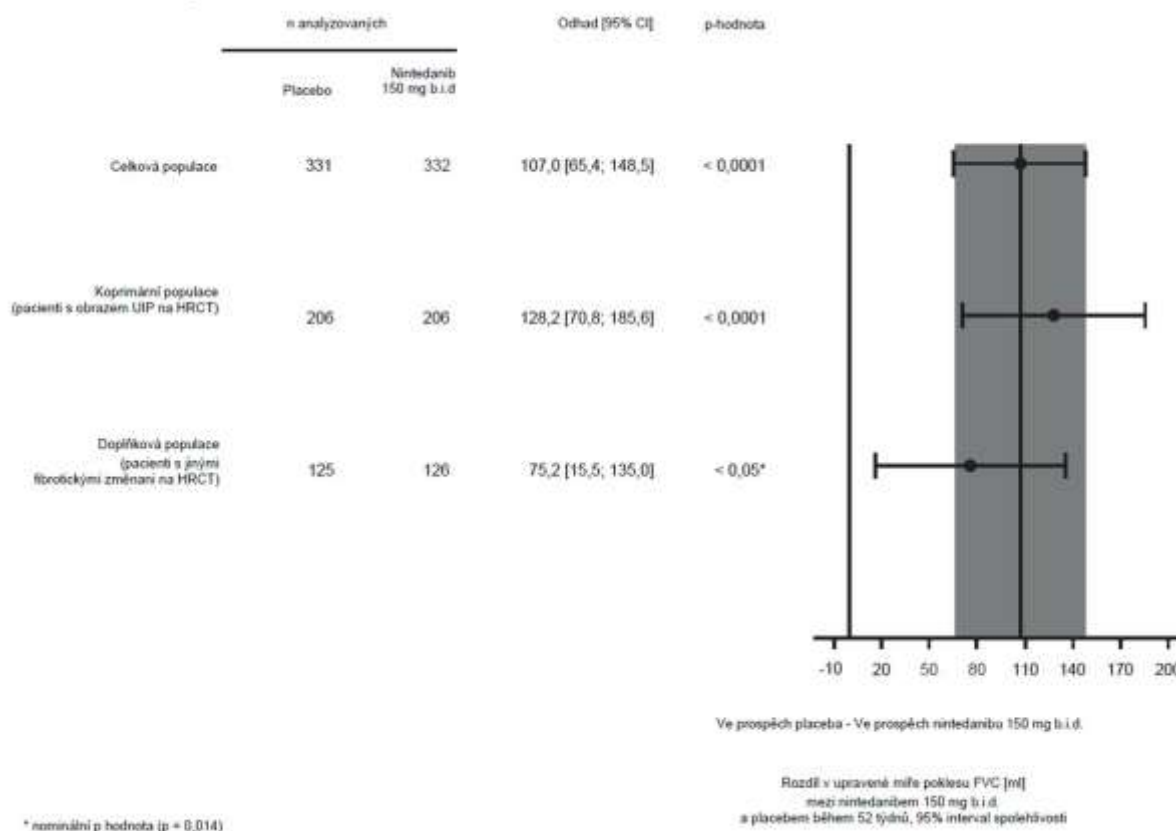
Roční míra poklesu FVC (v ml) během 52 týdnů se u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, významně snížila, a to o 107,0 ml (tabulka 8), což odpovídá relativní účinnosti léčby 57,0 %.

Tabulka 8: Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	331	332
Míra ¹ (SE) poklesu během 52 týdnů	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Porovnání s placebem		
Rozdíl ¹		107,0
95% CI		(65,4; 148,5)
p-hodnota		< 0,0001

¹Vychází z regresního modelu náhodných koeficientů s fixními kategorickými účinky léčby, nálezu z vyšetření HRCT, fixního spojitého účinku času a výchozí hodnoty FVC [ml] a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas.

Podobné výsledky byly pozorovány u koprímární populace pacientů s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT (UIP). Léčebný efekt byl konzistentní v doplňkové populaci pacientů s jinými fibrotickými změnami na HRCT (p-hodnota interakcí 0,2268) (obrázek 2).

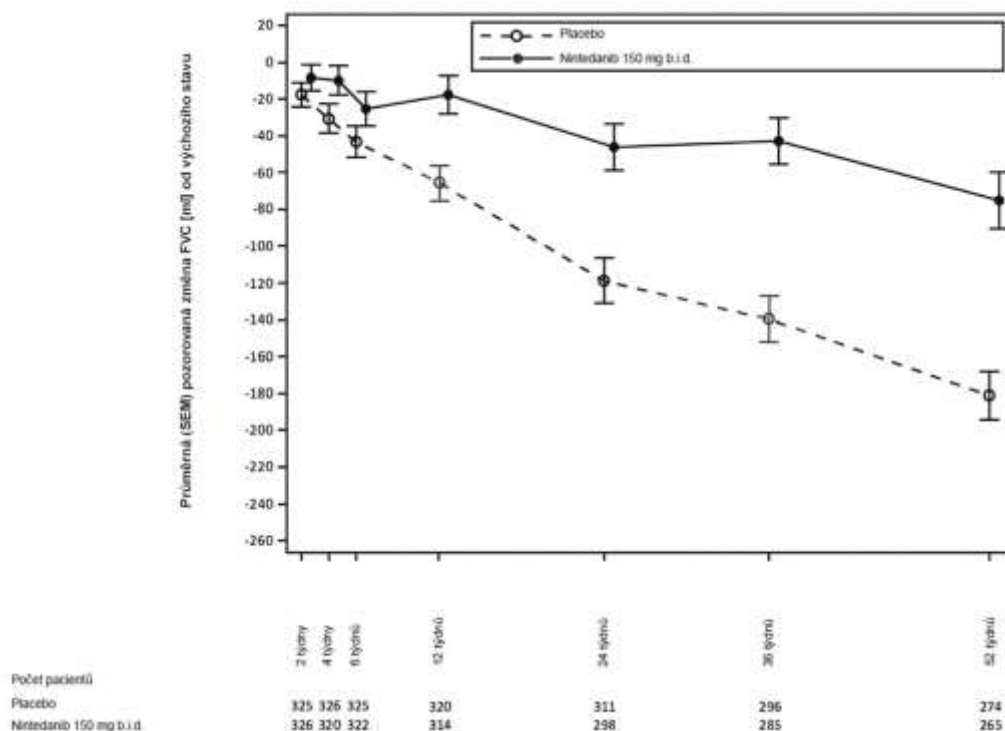
Obrázek 2: Roční míra poklesu FVC (ml) v populacích pacientů během 52 týdnů (forest plot graf)

b.i.d. = dvakrát denně

Výsledky působení nintedanibu na snížení roční míry poklesu FVC byly potvrzeny všemi předem specifikovanými analýzami senzitivity a konzistentní výsledky byly pozorovány v podskupinách předem specifikovaných k hodnocení účinnosti podle pohlaví, věkové skupiny, rasy, vstupní hodnoty FVC (% n.h.) a základní klinické diagnózy ILD.

Na obrázku 3 je znázorněn vývoj změny FVC v léčebných skupinách od výchozího stavu v čase.

Obrázek 3: Průměrná (SEM) pozorovaná změna FVC (ml) od výchozího stavu během 52 týdnů



b.i.d. = dvakrát denně

Příznivé účinky nintedanibu byly navíc pozorovány v rámci upravené průměrné absolutní změny FVC (% n.h.) v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě. Upravená průměrná absolutní změna FVC (% n.h.) v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě byla nižší ve skupině s nintedanibem (-2,62 %) než ve skupině s placebem (-5,86 %). Upravený průměrný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 3,24 (95% CI: 2,09; 4,40; nominální $p < 0,0001$).

Analýza dat pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC)

Podíl pacientů reagujících na léčbu stanovený podle změny FVC, definovaný jako pacienti s relativním poklesem FVC (% n.h.) ne větším než 5 %, byl vyšší ve skupině s nintedanibem než ve skupině s placebem. Podobné výsledky byly zjištěny v analýzách používajících 10% práh (tabulka 9).

Tabulka 9: Podíl pacientů reagujících na léčbu stanovený podle změny FVC v 52. týdnu v klinickém hodnocení INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	331	332
5% práh		
Počet pacientů reagujících na léčbu (%) dle FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Porovnání s placebem		
Poměr podílů pravděpodobnosti ²		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nominální p-hodnota		< 0,0001
10% práh		

Počet pacientů reagujících na léčbu (%) dle FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Porovnání s placebem		
Poměr podílů pravděpodobnosti ²		1,42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nominální p-hodnota		0,0268

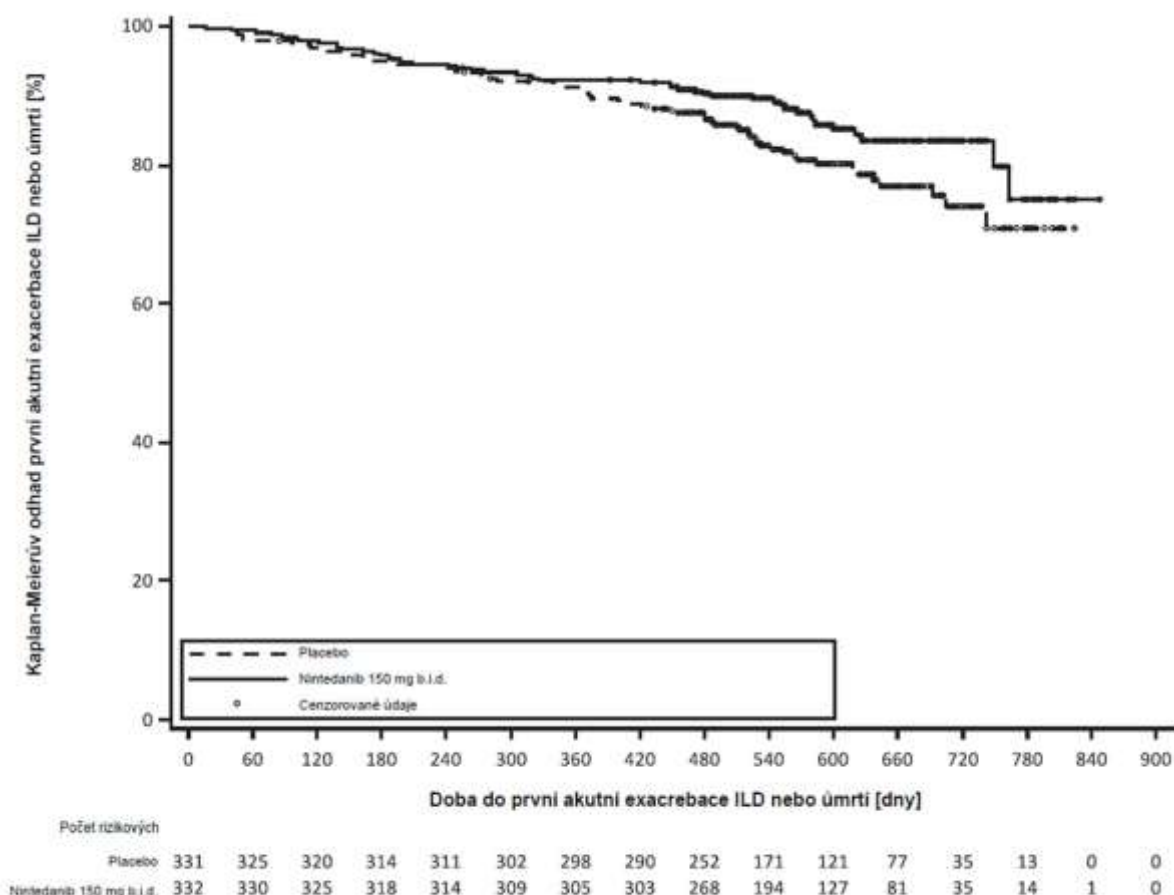
¹Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti bez relativního poklesu většího než 5 % nebo většího než 10 % FVC n.h. v závislosti na prahu, a s hodnocením FVC v 52. týdnu (pacienti s chybějícími údaji v 52. týdnu byli považováni za nereagující na léčbu).

²Na základě modelu logistické regrese s výchozí FVC v % n.h. jako kontinuální kovariátou a nálezem na HRCT jako binární kovariátou

Doba do první akutní exacerbace ILD nebo do úmrtí

V průběhu celého klinického hodnocení byl podíl pacientů s alespoň jednou příhodou první akutní exacerbace ILD nebo s úmrtím 13,9 % ve skupině s nintedanibem a 19,6 % ve skupině s placebem. Hodnota HR byla 0,67 (95% CI: 0,46; 0,98; nominální p = 0,0387), což ukazuje na 33% snížení rizika první akutní exacerbace ILD nebo úmrtí u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s placebem (obrázek 4).

Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka pro dobu do první akutní exacerbace ILD nebo do úmrtí v celém průběhu klinického hodnocení



b.i.d. = dvakrát denně

Analýza přežití

Riziko úmrtí bylo nižší ve skupině s nintedanibem v porovnání se skupinou s placebem. Hodnota HR byla 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21; nominální p = 0,2594), což znamená 22% snížení rizika úmrtí u

pacientů, jimž byl podáván nintedanib, v porovnání s placebem.

Doba do progresse ($\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí

V klinickém hodnocení INBUILD se riziko progresse ($\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí snížilo u pacientů léčených nintedanibem. Podíl pacientů s příhodou byl 40,4 % ve skupině s nintedanibem a 54,7 % ve skupině s placebem. Hodnota HR byla 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), což znamená 34% pokles rizika progresse ($\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s placebem.

Kvalita života

Upravená průměrná změna celkového skóre dotazníku K-BILD od výchozího stavu do 52. týdne byla -0,79 jednotky ve skupině s placebem a 0,55 jednotky ve skupině s nintedanibem. Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 1,34 (95% CI: -0,31; 2,98; nominální $p = 0,1115$).

Upravená průměrná absolutní změna doménového skóre příznaků dyspnoe v dotazníku Living with pulmonary fibrosis (L-PF) oproti výchozímu stavu byla v 52. týdnu 4,28 ve skupině s nintedanibem v porovnání se 7,81 ve skupině s placebem. Upravený průměrný rozdíl mezi skupinami vyzněl ve prospěch skupiny s nintedanibem a dosáhl hodnoty -3,53 (95% CI: -6,14; -0,92; nominální $p = 0,0081$). Upravená průměrná absolutní změna doménového skóre příznaků kašle v dotazníku L-PF byla v 52. týdnu -1,84 ve skupině s nintedanibem v porovnání s 4,25 ve skupině s placebem. Upravený průměrný rozdíl mezi skupinami vyzněl ve prospěch skupiny s nintedanibem a dosáhl hodnoty -6,09 (95% CI: -9,65; -2,53; nominální $p = 0,0008$).

Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)

Klinická účinnost nintedanibu byla zkoumána u pacientů se SSc-ILD ve dvojité zaslepeném, randomizovaném, placebem kontrovaném klinickém hodnocení fáze III (SENSCIS). SSc-ILD byla pacientům diagnostikována na základě klasifikačních kritérií systémové sklerodermie podle Americké revmatologické asociace/Evropské ligy proti revmatismu z roku 2013 (2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) a skenu hrudníku provedeného počítačovou tomografií s vysokým rozlišením (HRCT, high resolution computed tomography) během předchozích 12 měsíců. Celkem bylo v poměru 1:1 randomizováno 580 pacientů, a to buď k užívání nintedanibu 150 mg dvakrát denně nebo odpovídajícího placeba po dobu minimálně 52 týdnů. Z uvedeného počtu podstoupilo léčbu 576 pacientů. Randomizace byla stratifikována podle stavu protilátek proti anti-topoizomeráze (ATA). Jednotliví pacienti podstupovali zaslepenou léčbu v klinickém hodnocení po dobu až 100 týdnů (medián expozice nintedanibu 15,4 měsíce; průměrná expozice nintedanibu 14,5 měsíce).

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu FVC během 52 týdnů. Hlavním sekundárním parametrem byla absolutní změna výchozí hodnoty modifikovaného kožního skóre podle Rodnana (mRSS, modified Rodnan Skin Score) oproti 52. týdnu a absolutní změna výchozí hodnoty celkového skóre dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) oproti 52. týdnu.

Z celkové populace pacientů tvořily 75,2 % ženy. Průměrný (standardní odchylka [SD, minimum-maximum]) věk byl 54,0 (12,2; 20–79) let. Celkem mělo 51,9 % pacientů kožně difuzní systémovou sklerodermii (SSc) a 48,1 % mělo kožně limitovanou SSc. Průměr (SD) doby od prvního výskytu symptomu neasociovaného s Raynaudovým syndromem byl 3,49 (1,7) let. Při zařazení do klinického hodnocení užívalo 49,0 % pacientů stabilní léčbu mykofenolátem (46,5 % mofetil-mykofenolátem, 1,9 % natrium-mykofenolátem, 0,5 % kyselinou mykofenolovou). Bezpečnostní profil u pacientů s mykofenolátem nebo bez mykofenolátu při zařazení do klinického hodnocení byl srovnatelný.

Roční míra poklesu FVC

Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů se u pacientů užívajících nintedanib oproti pacientům užívajícím placebo významně snížila, a to o 41,0 ml (tabulka 10). To odpovídá relativnímu léčebnému účinku 43,8 %.

Tabulka 10: Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	288	287
Míra ¹ (SE) poklesu během 52 týdnů	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Srovnání s placebem		
Rozdíl ¹		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
p-hodnota		< 0,05

¹ Vychází z regresního modelu náhodných koeficientů s fixními kategorickými účinky léčby, stavu ATA, pohlaví, fixního spojitého účinku času, výchozí hodnoty FVC (ml), věku a výšky a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas. Náhodný efekt byl uveden ve vztahu k interceptu a času specifických pacientů.

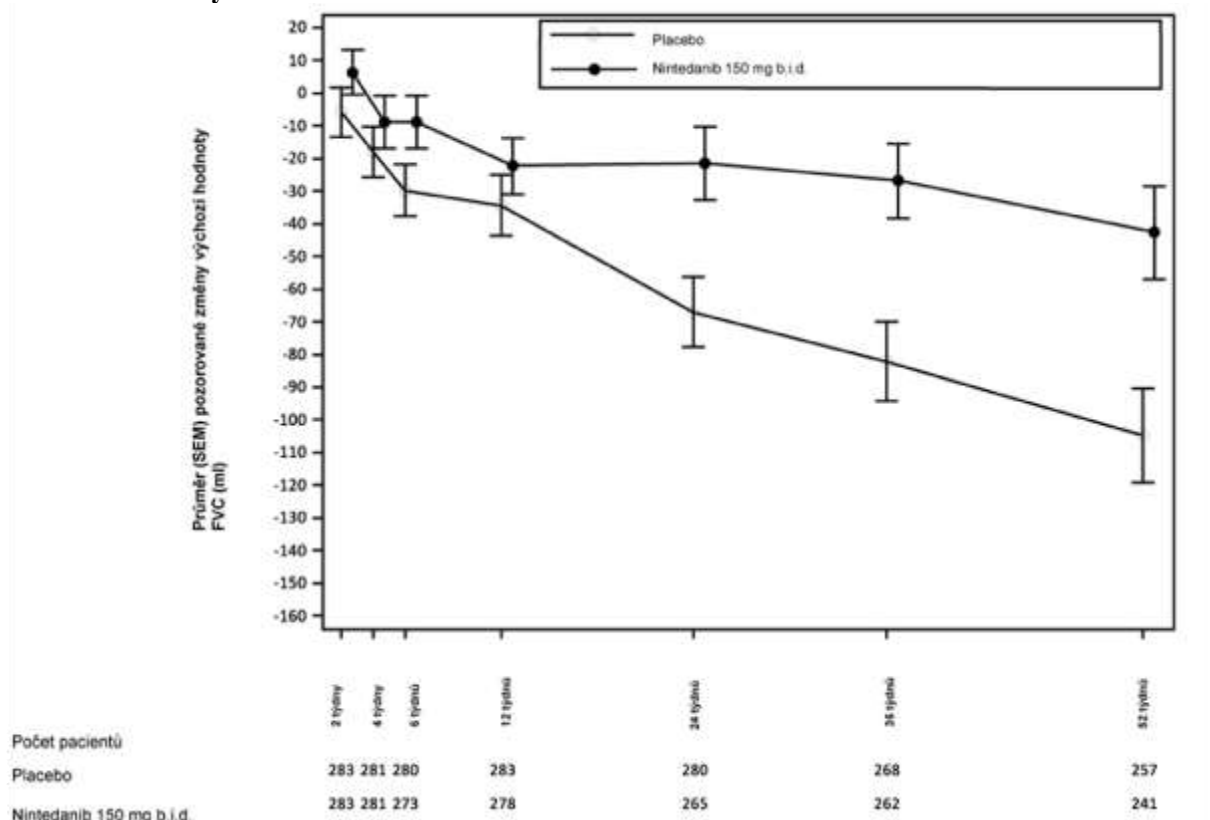
Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované matice variance-kovariance. Interindividuální variabilita vycházela z modelu matice variance-komponenty variance-kovariance.

Účinek nintedanibu na roční míru poklesu FVC byl podobný ve všech předem specifikovaných analýzách citlivosti a v předem specifikovaných podskupinách nebyla zjištěna heterogenita (např. podle věku, pohlaví a používání mykofenolátu).

Kromě toho byly podobné účinky pozorovány u dalších cílových parametrů funkce plic, např. absolutní změny výchozí hodnoty FVC v ml oproti 52. týdnu (obrázek 5 a tabulka 11) a míry poklesu FVC v % n.h. během 52 týdnů (tabulka 12), což bylo dalším důkazem účinků nintedanibu na zpomalení progresse SSc-ILD. Mimoto došlo ve skupině s nintedanibem k absolutnímu poklesu FVC > 5 % n.h. u menšího počtu pacientů (20,6 % ve skupině s nintedanibem vs. 28,5 % ve skupině s placebem, OR = 0,65, p = 0,0287). Relativní pokles FVC v ml > 10 % byl srovnatelný u obou skupin (16,7 % ve skupině s nintedanibem vs. 18,1 % ve skupině s placebem, OR = 0,91, p = 0,6842). Chybějící hodnoty FVC pro 52. týden byly v těchto analýzách imputovány jako pacientova nejhorší hodnota během léčby.

Explorativní analýza údajů z doby až do 100 týdnů (maximální délka léčby v klinickém hodnocení SENSICIS) naznačila, že účinek nintedanibu na zpomalení progresse SSc-ILD z doby léčby přetrvával období 52 týdnů.

Obrázek 5: Průměr (SEM) pozorované změny FVC (ml) oproti výchozí hodnotě během 52 týdnů



b.i.d. = dvakrát denně

Tabulka 11: Absolutní změna FVC (ml) oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	288	288
Průměr (SD) ve výchozím stavu	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Průměr ¹ (SE) změny výchozí hodnoty oproti 52. týdnu	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Srovnání s placebem		
Průměr ¹		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
p-hodnota		< 0,05

¹ Vychází ze smíšeného modelu opakovaných měření (MMRM, Mixed Model for Repeated Measures), s fixními kategoričnými účinky stavu ATA, návštěvy, interakce léčba-návštěva, interakce výchozí stav-návštěva, věku, pohlaví a výšky. Návštěva byla opakovaným měřením. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované matice variance-kovariance. Upravený průměr vycházel z údajů všech pacientů analyzovaných v modelu (nikoli jen pacientů s hodnotou ve výchozím stavu a měřením v 52. týdnu).

Tabulka 12: Roční míra poklesu FVC (% , n.h.) během 52 týdnů

	Placebo	Nintedanib150 mg dvakrát denně
Počet analyzovaných pacientů	288	287
Míra ¹ (SE) poklesu během 52 týdnů	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Srovnání s placebem		

Rozdíl ¹		1,15
95% CI		(0,09; 2,21)
p-hodnota		< 0,05

¹Vychází z modelu regrese náhodných koeficientů s fixními kategoričnými účinky léčby, stavu ATA, fixního spojitého účinku času a výchozí hodnoty FVC (% n.h.) a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas.

Náhodný účinek byl uveden ve vztahu k interceptu a času specifických pacientů. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované matice variance-kovariance. Interindividuální variabilita vycházela z modelu matice variance-komponenty variance-kovariance.

Změna výchozí hodnoty modifikovaného kožního skóre podle Rodnana (mRSS) oproti 52. týdnu

Upravená průměrná absolutní změna výchozí hodnoty mRSS oproti 52. týdnu byla u skupiny s nintedanibem (-2,17 (95% CI -2,69; -1,65)) a skupiny s placebem (-1,96 (95% CI -2,48; -1,45)) srovnatelná. Upravený průměrný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl -0,21 (95% CI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Změna výchozí hodnoty celkového skóre dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) oproti 52. týdnu

Upravená průměrná absolutní změna výchozí hodnoty celkového skóre SGRQ oproti 52. týdnu byla u skupiny s nintedanibem (0,81 (95% CI -0,92; 2,55)) a skupiny s placebem (-0,88 (95% CI -2,58; 0,82)) srovnatelná. Upravený průměrný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 1,69 (95% CI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Analýza přežití

Mortalita v průběhu celého klinického hodnocení byla u skupiny s nintedanibem (n = 10; 3,5 %) a skupiny s placebem (n = 9; 3,1 %) srovnatelná. Analýzou doby do úmrtí v průběhu celého klinického hodnocení byl zjištěn HR 1,16 (95% CI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

QT interval

Ve specifické studii u pacientů s rakovinou ledvinových buněk bylo měřením QT/QTc zjištěno, že jednotlivá perorální dávka 200 mg nintedanibu ani opakované perorální dávky 200 mg nintedanibu podávané dvakrát denně po dobu 15 dnů neprodlužovaly QTcF interval.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

Nintedanib má nejméně dvoufázovou kinetiku. Po intravenózní infuzi byl zjištěn vysoký distribuční objem (V_{ss}: 1 050 l, 45,0 % gCV).

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

Biotransformace

Převažující metabolickou reakcí nintedanibu je hydrolytické štěpení esterázami, které vede k tvorbě volné kyselé frakce BIBF 1202. BIBF 1202 je následně glukuronidována uridin-5-difosfát-glukuronosyltransferázami (UGT enzymy), především UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10 na BIBF 1202 glukuronid.

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře, přičemž hlavním enzymem byl CYP 3A4. Ve studii absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) u člověka nebylo možné hlavní metabolit CYP dráhy v plazmě zjistit. *In vitro* představoval metabolismus závislý na CYP přibližně 5 % v porovnání s 25 % esterického štěpení. V předklinických studiích nintedanib, BIBF 1202 a glukuronid BIBF 1202 neinhibovaly, ani neindukovaly enzymy CYP. Nepředpokládá se proto, že budou existovat lékové interakce mezi nintedanibem a substráty CYP, CYP inhibitory a CYP induktory.

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Transport

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

Populační analýza farmakokinetiky u zvláštních populací

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu byly podobné u zdravých dobrovolníků, pacientů s IPF, pacientů s jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem, pacientů s SSc-ILD a onkologických pacientů. Podle populačních analýz farmakokinetiky (PopPK) u pacientů s IPF a nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) (n = 1191) a deskriptivního výzkumu nebyla expozice nintedanibu ovlivněna pohlavím (korigováno dle tělesné hmotnosti), lehkým či středním zhoršením funkce ledvin (odhadnuto na základě clearance kreatininu), požíváním alkoholu ani genotypem P-gp.

Populační analýzy PK naznačily středně významný vliv na expozici nintedanibu v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a rase (viz níže). Vzhledem k velkým interindividuálním rozdílům v expozici nejsou zjištěné mírné účinky považovány za klinicky významné (viz bod 4.4).

Věk

Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem. $AUC_{\tau,ss}$ se u 45letého pacienta snížila o 16 % a u

76letého pacienta zvýšila o 13 % v porovnání s pacientem s mediánem věku 62 let. Věkové rozpětí pacientů v analýze bylo 29 až 85 let; přibližně 5 % populace bylo starších 75 let. Dle PopPK modelu měli pacienti ve věku ≥ 75 let o přibližně 20–25 % vyšší expozici nintedanibu než pacienti mladší 65 let.

Studie u pediatrických populací nebyly provedeny.

Tělesná hmotnost

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

Rasa

Průměrná populační expozice nintedanibu byla u pacientů z Číny, Tchaj-wanu a Indie o 33–50 % vyšší, u pacientů z Japonska o 16 % vyšší, zatímco u pacientů z Koreje o 16–22 % nižší v porovnání s kavkazskou populací (korigováno dle tělesné hmotnosti). Údaje u afroamerické populace byly velmi omezené, ale ve stejném rozpětí jako u kavkazské populace.

Porucha funkce jater

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

Souběžná léčba pirfenidonem

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem u pacientů s IPF. Skupina 1 dostávala jednu dávku 150 mg nintedanibu před a po titraci dávky pirfenidonu směrem nahoru na 801 mg třikrát denně v ustáleném stavu ($n = 20$ léčených pacientů). Skupina 2 byla v ustáleném stavu léčena 801 mg pirfenidonu třikrát denně a pacientům bylo provedeno FK profilování před a po alespoň 7 dnech souběžné léčby nintedanibem v dávce 150 mg dvakrát denně ($n = 17$ léčených pacientů). Ve skupině 1 byl upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) 93 % (57 % – 151 %) a 96 % (70 % – 131 %) u C_{max} a AUC_{0-tz} nintedanibu ($n = 12$ při intraindividuálním porovnání). Ve skupině 2 byl upravený poměr geometrických průměrů (90 % CI) 97 % (86 % – 110 %) a 95 % (86 % – 106 %) u $C_{max,ss}$ a $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidonu ($n = 12$ při intraindividuálním porovnání).

Na základě těchto výsledků nebyl při souběžném podávání zjištěn žádný průkaz relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi nintedanibem a pirfenidonem (viz bod 4.4).

Souběžná léčba bosentanem

Ve studii farmakokinetiky byla u zdravých dobrovolníků specificky zkoumána souběžná léčba nintedanibem a bosentanem. Subjektům byla v ustáleném stavu podána jedna dávka 150 mg nintedanibu před a po opakovaném podání dávek 125 mg bosentanu dvakrát denně. Upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) byl 103 % (86 % – 124 %) u C_{max} nintedanibu a 99 % (91 % – 107 %) u AUC_{0-tz} nintedanibu ($n = 13$). Tyto výsledky naznačují, že souběžné podávání nintedanibu a bosentanu nezměnilo farmakokinetiku nintedanibu.

Souběžná léčba s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky

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

Vztah expozice-odpověď

Analýzy expozice a odpovědi u pacientů s IPF a jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem ukázaly slabý vztah mezi plazmatickou expozicí nintedanibu a zvýšením hladiny ALT a/nebo AST. Lepším prediktorem rizika rozvoje průjmu jakékoli intenzity může být skutečně podaná dávka, i když plazmatickou expozici jako určující faktor rizika nelze vyloučit (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxikologie

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

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

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

Reprodukční toxicita

U potkanů byly embryofetální letalita a teratogenní účinky pozorovány při hladinách expozice nižších než je expozice u člověka při maximální doporučené humánní dávce (MRHD) 150 mg dvakrát denně. Účinky na vývoj axiálního skeletu a na vývoj velkých cév byly rovněž zaznamenány při subterapeutických hladinách expozice.

U králíků byly embryofetální letalita a teratogenní účinky pozorovány při expozici přibližně 3krát vyšší než u MRHD, ale nejednoznačné účinky na embryofetální vývoj axiálního skeletu a srdce byly zaznamenány již při expozici nižší než MRHD, tedy 150 mg dvakrát denně.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů byly účinky na pre- a postnatální vývoj pozorovány při expozici nižší než MRHD.

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

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

Dvouleté studie kancerogenity u myší a potkanů nepřinesly žádné důkazy o kancerogenním potenciálu nintedanibu.

Studie genotoxicity nenaznačily žádný mutagenní potenciál nintedanibu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Triacylglycerol se středním řetězcem Glyceromakrogol-lauráty
Lecithin (E 322)

Obal tobolky

Želatina Glycerol

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Koncentrovaný roztok amoniaku

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky

Přípravek Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky je k dispozici v následujících velikostech balení:

- Al/Al blistry jsou k dispozici po 30, 60 a 120 měkkých tobolkách (vícečetné balení obsahující 2 krabičky, přičemž každá z nich obsahuje 60 měkkých tobolek).
- Al/Al blistry jsou k dispozici v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 30 x 1, 60 x 1 a 120 x 1 měkkou tobolku (vícečetné balení obsahující 2 krabičky, přičemž každá z nich obsahuje 60 x 1 měkkou tobolku).

Nintedanib Accord 150 mg měkké tobolky

Přípravek Nintedanib Accord 150 mg měkké tobolky je k dispozici v následujících velikostech balení:

- Al/Al blistry jsou k dispozici po 30 a 60 měkkých tobolkách.
 - Al/Al blistry jsou k dispozici v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 30 x 1 a 60 x 1 měkkou tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky

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 měkké tobolky

EU/1/24/1803/007

EU/1/24/1803/008

EU/1/24/1803/009

EU/1/24/1803/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ
INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (100 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 100 mg nintedanibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

měkké tobolky

30 měkkých tobolek
60 měkkých tobolek
30 x 1 měkká tobolka
60 x 1 měkká tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nintedanib Accord 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA (100 mg – 60 měkkých tobolek pro vícečetné balení – bez blue boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 100 mg nintedanibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 měkkých tobolek. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.
60 x 1 měkká tobolka. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nintedanib Accord 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (100 mg – vícečetné balení 120 tobolek – obsahuje blue box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 100 mg nintedanibu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 120 (2 balení po 60 měkkých tobolkách) měkkých tobolek.
Vícečetné balení: 120 (2 balení 60 x 1 měkká tobolka) měkkých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nintedanib Accord 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (150 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Accord 150 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 150 mg nintedanibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkké tobolky

30 měkkých tobolek
60 měkkých tobolek
30 x 1 měkká tobolka
60 x 1 měkká tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nintedanib Accord 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

BLISTR (100 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky
nintedanib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

BLISTR (150 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nintedanib Accord 150 mg měkké tobolky
nintedanib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Nintedanib Accord 100 mg měkké tobolky nintedanib

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nintedanib Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nintedanib Accord užívat
3. Jak se přípravek Nintedanib Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nintedanib Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nintedanib Accord a k čemu se používá

Přípravek Nintedanib Accord obsahuje léčivou látku nintedanib, což je lék, který patří do třídy takzvaných inhibitorů tyrozinkináz a používá se k léčbě idiopatické plicní fibrózy (IPF), jiných chronických fibrotizujících intersticiálních plicních onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem a systémové sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD) u dospělých.

Idiopatická plicní fibróza (IPF)

IPF je stav, při kterém tkáň v plicích v průběhu času zbytnuje, tuhne a jizví se. Zjizvení následně omezuje schopnost přenášet kyslík z plic do krevního oběhu a začne být obtížné zhluboka dýchat. Přípravek Nintedanib Accord pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem Kromě IPF existují i další onemocnění, při kterých tkáň v plicích časem zbytnuje, tuhne a jizví se (plicní fibróza), a která se stále zhoršují (progresivní fenotyp). Příkladem těchto onemocnění je hypersenzitivní pneumonitida, autoimunitní ILD (např. ILD při revmatoidní artritidě), idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie, neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie a další ILD. Přípravek Nintedanib Accord pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD) Systémová sklerodermie (SSc), známá také jako skleroderma, je vzácné chronické autoimunitní onemocnění, které postihuje pojivové tkáň mnoha částí těla. Systémová sklerodermie způsobuje fibrózu (zjizvení a ztuhnutí) kůže a jiných vnitřních orgánů, jako jsou plíce. Pokud fibróza napadne plíce, říká se jí intersticiální plicní onemocnění (ILD), a takový stav se nazývá SSc-ILD. Fibróza plic snižuje schopnost převádět kyslík do krevního oběhu a omezuje schopnost dýchat. Přípravek Nintedanib Accord pomáhá snižovat rozsah dalšího jizvení a tuhnutí plic.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nintedanib Accord užívat

Neužívejte přípravek Nintedanib Accord,

- jestliže jste těhotná,

- jestliže jste alergický(á) na nintedanib, arašídy nebo sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Nintedanib Accord se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, nebo pokud Vám bylo zjištěno zvýšené množství bílkoviny v moči,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s krvácením,
- jestliže užíváte léčivé přípravky k ředění krve (jako je warfarin, fenpropukonon nebo heparin) k prevenci tvorby krevních sraženin,
- jestliže užíváte pirfenidon, protože se tím může zvýšit riziko průjmu, pocitu na zvracení, zvracení a problémů s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy se srdcem (například srdeční příhodu),
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci. Nintedanib může ovlivnit způsob, jak se hojí rány. Léčba přípravkem Nintedanib Accord proto obvykle bude na určitou dobu přerušena v případě, že máte být operován(a). Lékař rozhodne o tom, kdy bude léčba tímto přípravkem obnovena.
- pokud máte vysoký krevní tlak,
- pokud máte neobvykle vysoký krevní tlak v krevních cévách plic (plicní hypertenze),
- pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.

Na základě těchto informací může lékař provést některé krevní testy, například zkontrolovat funkci jater. Lékař s Vámi výsledky těchto testů prodiskutuje a rozhodne, zda můžete dostat přípravek Nintedanib Accord.

Během užívání tohoto přípravku svého lékaře okamžitě informujte:

- jestliže dostanete průjem. Je důležité průjem včas léčit (viz bod 4);
- jestliže zvracíte nebo trpíte pocitem na zvracení;
- jestliže se u Vás objeví neobjasněné příznaky, jako je zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), tmavá nebo hnědá moč (barvy čaje), bolest v pravé horní části břicha, budete krvácet častěji než obvykle či se Vám budou snadněji tvořit podlitiny, nebo se budete cítit unaven(a); mohlo by se jednat o příznaky závažných problémů s játry;
- jestliže pociťujete silnou bolest břicha, máte horečku, zimnici, trpíte nevolností, zvracíte nebo máte napnuté břicho nebo se cítíte nafouklý(á), protože to by mohly být příznaky proděravění stěny trávicího traktu („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) žaludeční vředy nebo divertikulární nemoc (tvorba výrůstků v tlustém střevě) nebo jste souběžně léčen(a) protizánětlivými léky (nesteroidní protizánětlivé léky, tzv. NSAID, které slouží k úlevě od bolesti a otoku) nebo steroidy (používají se proti zánětům a alergiím), protože tím se může toto riziko zvýšit;
- jestliže máte kombinaci silné bolesti nebo křečí v břiše, červené krve ve stolici nebo průjmu, protože to by mohly být příznaky zánětu střeva způsobeného nedostatečným krevním zásobením;
- jestliže pociťujete bolest v končetině, nebo ji máte oteklou, zarudlou či teplou, protože to by mohly být příznaky krevní sraženiny v jedné z žil (druh krevní cévy);
- jestliže pociťujete tlak nebo bolest na hrudi, obvykle na levé straně těla, bolest šíje, čelisti, ramene nebo paže, rychlý srdeční tep, dušnost, pocit na zvracení nebo zvracení, protože to by mohly být příznaky srdeční příhody (infarktu);
- jestliže máte velké krvácení;
- jestliže se u Vás vyskytnou podlitiny, krvácení, horečka, únava a zmatenost. Může se jednat o známky poškození krevních cév známé jako trombotická mikroangiopatie (TMA).

Děti a dospívající

Děti a dospívající do 18 let věku nesmějí přípravek Nintedanib Accord užívat.

Další léčivé přípravky a přípravek Nintedanib Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků, které jste získal(a)

bez lékařského předpisu.

Přípravek Nintedanib Accord se může vzájemně ovlivňovat s některými jinými léčivými přípravky. Následující přípravky mohou zvyšovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4):

- léčivý přípravek používaný k léčbě plísňových infekcí (ketokonazol)
- léčivý přípravek používaný k léčbě bakteriálních infekcí (erythromycin)
- léčivý přípravek, který ovlivňuje imunitní systém (cyklosporin)

Následující léčivé přípravky mohou snižovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou snižovat účinnost přípravku Nintedanib Accord:

- antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy (rifampicin)
- léčivé přípravky používané k léčbě záchvatů křečí (karbamazepin, fenytoin)
- rostlinný přípravek k léčbě deprese (třezalka tečkovaná)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek během těhotenství, neboť může poškodit Vaše nenarozené dítě a způsobovat vrozené vady.

Než zahájíte léčbu přípravkem Nintedanib Accord, musíte podstoupit těhotenský test, aby bylo jisté, že nejste těhotná. Poradte se se svým lékařem.

Antikoncepce

- Ženy, které mohou otěhotnět, musí v době, kdy začnou užívat přípravek Nintedanib Accord, během užívání přípravku Nintedanib Accord a ještě nejméně 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce, aby předešly otěhotnění.
- O pro Vás nejvhodnějších metodách antikoncepce se poraďte se svým lékařem.
- Zvracení a/nebo průjem či jiné stavy postihující trávicí soustavu mohou mít vliv na vstřebávání hormonálních antikoncepčních přípravků užívaných ústy, jako jsou antikoncepční pilulky, a mohou snížit jejich účinnost. Z toho důvodu je třeba, abyste se s lékařem poradila o jiné možné vhodné metodě antikoncepce, pokud se u Vás zmíněné stavy vyskytnou.
- Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že během léčby přípravkem Nintedanib Accord otěhotníte nebo se budete domnívat, že jste těhotná.

Kojení

Během léčby přípravkem Nintedanib Accord nekojte, protože existuje určité riziko poškození kojeneho dítěte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Nintedanib Accord může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže se necítíte dobře, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Nintedanib Accord obsahuje lecithin

Jestliže jste alergický(á) na sóju nebo arašídý, tento lék neužívejte (viz bod 2).

3. Jak se přípravek Nintedanib Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna 100mg tobolka dvakrát denně (celkem 200 mg denně). Tobolky užijte

dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin každý den přibližně ve stejnou dobu, například jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer. To zajistí, že se v krevním oběhu udržuje stále množství nintedanibu. Tobolky spolkněte celé, zapijte je vodou, tobolky nežvýkejte. Doporučuje se, abyste tobolky užíval(a) s jídlem, tedy během nebo těsně před nebo po jídle. Tobolku neotevírejte ani nedrťte (viz bod 5).

Neužívejte víc než doporučenou dávku dvě 100mg tobolky přípravku Nintedanib Accord denně.

Jestliže doporučenou dávku dvou 100mg tobolek přípravku Nintedanib Accord denně netolerujete (viz možné nežádoucí účinky v bodě 4), lékař Vás může instruovat, abyste přípravek přestal(a) užívat. Sám(sama) dávku nesnižujte ani léčbu neukončujte bez předchozí konzultace s lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Nintedanib Accord, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nintedanib Accord

Jestliže jste zapomněl(a) užít předchozí dávku, neužívejte dvě tobolky najednou. Další 100mg dávku přípravku Nintedanib Accord užijte dle plánu v další plánovanou dobu doporučenou lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nintedanib Accord

Nepřerušujte užívání přípravku Nintedanib Accord bez toho, aniž byste se nejprve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den po celou dobu, kdy Vám jej lékař předepisuje.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte být obzvláště obezřetný(á) v případě, že se u Vás v průběhu léčby přípravkem Nintedanib Accord objeví následující nežádoucí účinky:

Průjem (*velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 lidí*):

Průjem může vést k dehydrataci: ke ztrátě tekutin a důležitých solí (elektrolyty jako je sodík nebo draslík) z těla. Při prvních příznacích průjmu pijte velká množství vody a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Co nejdříve začněte užívat vhodnou léčbu průjmu, například loperamid.

Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány tyto další nežádoucí účinky.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Idiopatická plicní

fibróza (IPF)

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Pocit na zvracení
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Krvácení

- Vyrážka
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční příhoda (infarkt)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Selhání ledvin
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)

Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Pokles tělesné hmotnosti
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Krvácení
- Závažné problémy s játry
- Vyrážka
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční příhoda (infarkt)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Selhání ledvin
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)

Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Krvácení
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Selhání ledvin
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vyrážka
- Svědění

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Srdeční příhoda (infarkt)
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nintedanib Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že blister, ve kterém jsou tablety umístěny, je otevřený nebo je tableta poničená.

Pokud se dostanete do kontaktu s obsahem tablety, okamžitě si umyjte ruce velkým množstvím vody (viz bod 3).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nintedanib Accord obsahuje

- Léčivou látkou je nintedanib. Jedna měkká tableta obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 100 mg nintedanibu.
- Pomocnými látkami jsou:

Obsah tobolky: Triacylglyceroly se středním řetězcem, glyceromakrogol-lauráty-, lecithin (E 322) (viz bod 2)

Obal tobolky: Želatina, glycerol, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust: Šelak, černý oxid železitý (E 172), koncentrovaný roztok amoniaku, propylenglykol (E 1520)

Jak přípravek Nintedanib Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Nintedanib Accord 100 mg tobolky je broskvově zbarvená neprůhledná oválná měkká želatinová tobolka o velikosti přibližně 16 mm, potišťená černým inkoustem „JF1“ obsahující jasně zelenožlutou až světle žlutou suspenzi.

Přípravek Nintedanib Accord 100 mg tobolky je k dispozici v krabičkách obsahujících:

- Al/Al blistry jsou k dispozici po 30, 60 a 120 měkkých tobolek (vícečetné balení obsahující 2 krabičky, přičemž každá z nich obsahuje 60 měkkých tobolek).
- Al/Al blistry jsou k dispozici v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 30 x 1, 60 x 1 a 120 x 1 měkkou tobolku (vícečetné balení obsahující 2 krabičky, přičemž každá z nich obsahuje 60 měkkých tobolek).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomiarska 50,

95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht, Nizozemsko

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

Nintedanib Accord 150 mg měkké tobolky

nintedanib

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nintedanib Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nintedanib Accord užívat
3. Jak se přípravek Nintedanib Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nintedanib Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nintedanib Accord a k čemu se používá

Přípravek Nintedanib Accord obsahuje léčivou látku nintedanib, což je lék, který patří do třídy takzvaných inhibitorů tyrozinkináz a používá se k léčbě idiopatické plicní fibrózy (IPF), jiných chronických fibrotizujících intersticiálních plicních onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem a systémové sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD) u dospělých.

Idiopatická plicní fibróza (IPF)

IPF je stav, při kterém tkáň v plicích v průběhu času zbytnuje, tuhne a jizví se. Zjizvení následně omezuje schopnost přenášet kyslík z plic do krevního oběhu a začne být obtížné zhluboka dýchat. Přípravek Nintedanib Accord pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem

Kromě IPF existují i další onemocnění, při kterých tkáň v plicích časem zbytnuje, tuhne a jizví se (plicní fibróza), a která se stále zhoršují (progresivní fenotyp). Příkladem těchto onemocnění je hypersenzitivní pneumonitida, autoimunitní ILD (např. ILD při revmatoidní artritidě), idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie, neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie a další ILD. Přípravek Nintedanib Accord pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)

Systémová sklerodermie (SSc), známá také jako skleroderma, je vzácné chronické autoimunitní onemocnění, které postihuje pojivové tkáně mnoha částí těla. Systémová sklerodermie způsobuje fibrózu (zjizvení a ztuhnutí) kůže a jiných vnitřních orgánů, jako jsou plíce. Pokud fibróza napadne plíce, říká se jí intersticiální plicní onemocnění (ILD), a takový stav se nazývá SSc-ILD. Fibróza plic snižuje schopnost převádět kyslík do krevního oběhu a omezuje schopnost dýchat. Přípravek Nintedanib Accord pomáhá snižovat rozsah dalšího jizvení a tuhnutí plic.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravku Nintedanib Accord užívat

Neužívejte přípravek Nintedanib Accord,

- jestliže jste těhotná,
- jestliže jste alergický(á) na nintedanib, arašídů nebo sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Nintedanib Accord se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, nebo pokud Vám bylo zjištěno zvýšené množství bílkoviny v moči,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s krvácením,
- jestliže užíváte léčivé přípravky k ředění krve (jako je warfarin, fenpropukonon nebo heparin) k prevenci tvorby krevních sraženin,
- jestliže užíváte pifafenidon, protože se tím může zvýšit riziko průjmu, zvracení, pocitu na zvracení a problémů s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy se srdcem (například srdeční příhodu),
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci. Nintedanib může ovlivnit způsob, jak se hojí rány. Léčba přípravkem Nintedanib Accord proto obvykle bude na určitou dobu přerušena v případě, že máte být operován(a). Lékař rozhodne o tom, kdy bude léčba tímto přípravkem obnovena.
- pokud máte vysoký krevní tlak,
- pokud máte neobvykle vysoký krevní tlak v krevních cévách plic (plicní hypertenze),
- pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.

Na základě těchto informací může lékař provést některé krevní testy, například zkontrolovat funkci jater. Lékař s Vámi výsledky těchto testů prodiskutuje a rozhodne, zda můžete dostat přípravek Nintedanib Accord.

Během užívání tohoto přípravku svého lékaře okamžitě informujte:

- jestliže dostanete průjem. Je důležité průjem včas léčit (viz bod 4);
- jestliže zvracíte nebo trpíte nevolností (pocit na zvracení);
- jestliže se u Vás objeví neobjasněné příznaky, jako je zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), tmavá nebo hnědá moč (barvy čaje), bolest v pravé horní části břicha, budete krvácet častěji než obvykle či se Vám budou snadněji tvořit podlitiny nebo se budete cítit unaven(a); mohlo by se jednat o příznaky závažných problémů s játry;
- jestliže pociťujete silnou bolest břicha, máte horečku, zimnici, trpíte nevolností, zvracíte nebo máte napnuté břicho nebo se cítíte nafouklý(á), protože to by mohly být příznaky proděravění stěny trávicího traktu („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) žaludeční vředy nebo divertikulární nemoc (tvorba výrůstků v tlustém střevě) nebo jste souběžně léčen(a) protizánětlivými léky (nesteroidní přípravky, slouží k úlevě od bolesti a otoku) nebo steroidy (používají se proti zánětům a alergiím), protože tím se může toto riziko zvýšit;
- jestliže máte kombinaci silné bolesti nebo křečí v břiše, červené krve ve stolici nebo průjmu, protože to by mohly být příznaky zánětu střeva způsobeného nedostatečným krevním zásobením;
- jestliže pociťujete bolest v končetině, nebo ji máte oteklou, zarudlou či teplou, protože to by mohly být příznaky krevní sraženiny v jedné z žil (druh krevní cévy);
- jestliže pociťujete tlak nebo bolest na hrudi, obvykle na levé straně těla, bolest šíje, čelisti, ramene nebo paže, rychlý srdeční tep, dušnost, pocit na zvracení nebo zvracení, protože to by mohly být příznaky srdeční příhody (infarktu);
- jestliže máte velké krvácení;
- jestliže se u Vás vyskytnou podlitiny, krvácení, horečka, únava a zmatenost. Může se jednat o známky poškození krevních cév známé jako trombotická mikroangiopatie (TMA).

Děti a dospívající

Děti a dospívající do 18 let věku nesmějí přípravek Nintedanib Accord užívat.

Další léčivé přípravky a přípravek Nintedanib Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků, které jste získal(a) bez lékařského předpisu.

Přípravek Nintedanib Accord se může vzájemně ovlivňovat s některými jinými léčivými přípravky. Následující přípravky mohou zvyšovat hladiny nintedanibu v krvi a tak mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4):

- léčivý přípravek používaný k léčbě plísňových infekcí (ketokonazol)
- léčivý přípravek používaný k léčbě bakteriálních infekcí (erytromycin)
- léčivý přípravek, který ovlivňuje imunitní systém (cyklosporin)

Následující léčivé přípravky mohou snižovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou snižovat účinnost přípravku Nintedanib Accord:

- antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy (rifampicin)
- léčivé přípravky používané k léčbě záchvatů křečí (karbamazepin, fenytoin)
- rostlinný přípravek k léčbě deprese (třezalka tečkovaná)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek během těhotenství, neboť může poškodit ještě nenarozené dítě a způsobovat vrozené vady.

Než zahájíte léčbu přípravkem Nintedanib Accord, musíte podstoupit těhotenský test, aby bylo jisté, že nejste těhotná. Poráďte se se svým lékařem.

Antikoncepce

- Ženy, které mohou otěhotnět, musí v době, kdy začnou užívat přípravek Nintedanib Accord, během užívání přípravku Nintedanib Accord a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce, aby předešly otěhotnění.
- O pro Vás nejvhodnějších metodách antikoncepce se poraďte se svým lékařem.
- Zvracení a/nebo průjem či jiné stavy postihující trávicí soustavu mohou mít vliv na vstřebávání hormonálních antikoncepčních přípravků užívaných ústy, jako jsou antikoncepční pilulky,
- a mohou snížit jejich účinnost. Z toho důvodu je třeba, abyste se s lékařem poradila o jiné možné vhodné metodě antikoncepce, pokud se u Vás zmíněné stavy vyskytnou.
- Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že během léčby přípravkem Nintedanib Accord otěhotníte nebo se budete domnívat, že jste těhotná.

Kojení

Během léčby přípravkem Nintedanib Accord nekojte, protože existuje určité riziko poškození kojeného dítěte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Nintedanib Accord může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže se necítíte dobře, nemě(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Nintedanib Accord obsahuje lecithin

Jestliže jste alergický(á) na sóju nebo arašídy, tento lék neužívejte (viz bod 2).

3. Jak se přípravek Nintedanib Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna 150mg tobolka dvakrát denně (celkem 300 mg denně). Tobolky užívejte dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin každý den přibližně ve stejnou dobu, například jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer. To zajistí, že se v krevním oběhu udržuje stále množství nintedanibu. Tobolky spolkněte celé s vodou, tobolky nežvýkejte. Doporučuje se, abyste tobolky užíval(a) s jídlem, tedy během nebo těsně před nebo po jídle. Tobolku neotevírejte ani nedrťte (viz bod 5).

Neužívejte víc než doporučenou dávku dvě 150mg tobolky přípravku Nintedanib Accord denně.

Jestliže doporučenou dávku dvou 150mg tobolek přípravku Nintedanib Accord denně netolerujete (viz možné nežádoucí účinky v bodě 4), lékař Vám může denní dávku přípravku Nintedanib Accord snížit. Sám(sama) dávku nesnižujte ani léčbu neukončujte bez předchozí konzultace s lékařem.

Lékař Vám může doporučenou dávku snížit na dvakrát 100 mg denně (celkem 200 mg denně). V takovém případě Vám lékař k léčbě předepíše přípravek Nintedanib Accord 100 mg tobolky. Neužívejte víc než doporučenou dávku dvou 100 mg tobolek přípravku Nintedanib Accord denně, pokud Vám byla denní dávka snížena na 200 mg denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Nintedanib Accord, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nintedanib Accord

Jestliže jste zapomněl(a) užít předchozí dávku, neužívejte dvě tobolky najednou. Další 150mg dávku přípravku Nintedanib Accord užívejte dle plánu v další plánovanou dobu doporučenou lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nintedanib Accord

Nepřerušujte užívání přípravku Nintedanib Accord bez toho, aniž byste se nejprve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den po celou dobu, kdy Vám jej lékař předepisuje.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte být obzvláště obezřetný(á) v případě, že se u Vás v průběhu léčby přípravkem Nintedanib Accord objeví následující nežádoucí účinky:

Průjem (velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 lidí):

Průjem může vést k dehydrataci: ke ztrátě tekutin a důležitých solí (elektrolyty jako je sodík nebo draslík) z těla. Při prvních příznacích průjmu pijte velká množství vody a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Co nejdříve začněte užívat vhodnou léčbu průjmu, například loperamid.

Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány tyto další nežádoucí účinky.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Idiopatická plicní fibróza (IPF)

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Krvácení
- Vyrážka
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční příhoda (infarkt)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Selhání ledvin
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)

Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Pokles tělesné hmotnosti
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Krvácení
- Závažné problémy s játry
- Vyrážka
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční příhoda (infarkt)
- Vypadávání vlasů (alopecie)

- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Selhání ledvin
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)

Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Krvácení
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolest hlavy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Selhání ledvin
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vyrážka
- Svědění

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Srdeční příhoda (infarkt)
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nintedanib Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že blister, ve kterém jsou tobolky umístěny, je otevřený nebo je tobolka poničená.

Pokud se dostanete do kontaktu s obsahem tobolky, okamžitě si umyjte ruce velkým množstvím vody (viz bod 3).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nintedanib Accord obsahuje

- Léčivou látkou je nintedanib. Jedna měkká tobolka obsahuje nintedanib-esilát odpovídající 150 mg nintedanibu.
- Pomocnými látkami jsou:
Obsah tobolky: Triacylglyceroly se středním řetězcem, glyceromakrogol-lauráty, lecithin (E 322) (viz bod 2)
Obal tobolky: Želatina, glycerol, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)
Potiskový inkoust: Šelak, černý oxid železitý (E 172), koncentrovaný roztok amoniaku, propylenglykol (E 1520)

Jak přípravek Nintedanib Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Nintedanib Accord 150 mg tobolky je hnědě zbarvená neprůhledná oválná měkká želatinová tobolka o velikosti přibližně 18 mm, potišťená černým inkoustem „JF2“ obsahující jasně zelenožlutou až světle žlutou suspenzi.

Přípravek Nintedanib Accord 150 mg tobolky je k dispozici v krabičkách obsahujících:

- Al/Al blistry jsou k dispozici po 30 a 60 měkkých tobolkách.
- Al/Al blistry jsou k dispozici v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 30 x 1 a 60 x 1 měkkou tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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