

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nintedanib Viatris 100 mg pehmeät kapselit  
Nintedanib Viatris 150 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Nintedanib Viatris 100 mg pehmeät kapselit

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa nintedanibia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi 100 mg pehmeä kapseli sisältää 1,2 mg soijalesitiiniä.

### Nintedanib Viatris 150 mg pehmeät kapselit

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa nintedanibia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi 150 mg pehmeä kapseli sisältää 1,8 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli).

### Nintedanib Viatris 100 mg pehmeät kapselit

Nintedanib Viatris 100 mg pehmeät kapselit ovat persikanvärisiä, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joihin on painettu merkintä ”JF1” ja joiden koko on noin 16 mm × 6 mm.

### Nintedanib Viatris 150 mg pehmeät kapselit

Nintedanib Viatris 150 mg pehmeät kapselit ovat ruskeita, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joihin on painettu merkintä ”JF2” ja joiden koko on noin 18 mm × 7 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Nintedanib Viatris on tarkoitettu aikuisille idiopaattisen keuhkofibroosin (IPF) hoitoon.

Nintedanib Viatris on tarkoitettu aikuisille myös muiden kroonisten, fenotyybiltään etenevien, fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien (ILD) hoitoon (ks. kohta 5.1).

Nintedanib Viatris on tarkoitettu 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille kliinisesti merkittävien, etenevien, fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien (ILD) hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Nintedanib Viatris on tarkoitettu aikuisille, sekä vähintään 6-vuotiaille lapsille ja nuorille, systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauman (SSc-ILD) hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset: Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta niiden sairauksien hoidosta, joihin nintedanibi on hyväksytty.

Pediatriset potilaat: Hoidon saa aloittaa vasta fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien (ILD) diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen moniammatillisen ryhmän (lääkäri, radiologi, patologi) konsultaation jälkeen.

### Annostus

#### *Aikuiset*

- *idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)*
- *muut fenotyybiltään etenevät krooniset fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)*
- *systeeminen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)*

Suositeltu annos on 150 mg nintedanibia kahdesti vuorokaudessa. Annokset otetaan noin 12 tunnin välein.

100 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa suositellaan käytettäväksi ainoastaan potilaille, jotka eivät siedä 150 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa.

Jos annos jää väliin, hoitoa jatketaan suositellulla annoksella tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Jos yksi annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta. Suositeltua 300 mg:n enimmäisvuorokausiannosta ei saa ylittää.

#### *Annosmuutokset*

Nintedanibin haittavaikutusten hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) oireenmukaisen hoidon lisäksi annosta voidaan pienentää ja hoito voidaan tarvittaessa keskeyttää väliaikaisesti, kunnes kyseinen haittavaikutus on lievittynyt niin, että hoitoa voidaan jatkaa. Nintedanibihoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) tai pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille). Jos aikuispotilas ei siedä 100 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa, nintedanibihoito pitää lopettaa.

Jos potilaalla esiintyy pitkittynyttä ripulia, pahoinvointia ja/tai oksentelua asianmukaisesta tukihoidosta (mm. antiemeettisestä hoidosta) huolimatta, annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) tai täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille). Jos potilaalla on pitkittynyttä, vaikeaa ripulia, pahoinvointia ja/tai oksentelua oireenmukaisesta hoidosta huolimatta, nintedanibihoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Jos hoito joudutaan keskeyttämään aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) tai alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) kohoamisen takia ( $> 3 \times$  viitealueen yläraja (ULN)), nintedanibihoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) transaminaasiarvojen palattua lähtötasolle. Myöhemmin annosta voidaan nostaa täyteen annokseen (150 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Erilliset suositukset annoksen pienentämisestä haittavaikutusten hallitsemiseksi pediatrisilla potilailla, ks. taulukko 1.

#### *6–17-vuotiaat lapset ja nuoret*

- *kliinisesti merkittävien etenevien fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien (ILD) hoitoon*
- *systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (SSc-ILD) hoitoon*

Kasvua on seurattava säännöllisesti ja kasvulevyjen muutoksien arviointia luiden kuvantamisella suositellaan vuosittain potilaille, joilla on vielä avoimia epifyyseyä. Hoidon keskeyttämistä on harkittava potilailla, joille kehittyy kasvun häiriintymisen oireita, tai kasvulevyjen muutoksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Säännöllinen suun ja hampaiden tutkimus on tehtävä vähintään 6 kuukauden välein, kunnes hampaisto on täysin kehittynyt (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Suositeltu nintedanibiannos 6–17-vuotiaille pediatriksille potilaille määritetään potilaan painon mukaan ja se annostellaan kahdesti päivässä noin 12 tunnin välein (ks. taulukko 1). Annosta on muutettava painon mukaan hoidon edetessä.

**Taulukko 1: Nintedanibin annossuositus ja annoksen pienentämssuositus milligrammoina (mg) kilogrammoina (kg) ilmoitetun kehon painon mukaan 6–17-vuotiaille pediatriksille potilaille**

| Paino-alue                                                                                                                                                                                                                                             | Nintedanibiannos                                                                          | Pienennetty nintedanibiannos*                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13,5**–22,9 kg                                                                                                                                                                                                                                         | 50 mg (kaksi 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti vuorokaudessa                          | 25 mg <sup>#</sup> (yksi 25 mg <sup>#</sup> kapseli) kahdesti vuorokaudessa               |
| 23,0–33,4 kg                                                                                                                                                                                                                                           | 75 mg (kolme 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti vuorokaudessa                          | 50 mg (kaksi 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti vuorokaudessa                          |
| 33,5–57,4 kg                                                                                                                                                                                                                                           | 100 mg (yksi 100 mg kapseli tai neljä 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti vuorokaudessa | 75 mg (kolme 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti vuorokaudessa                          |
| vähintään 57,5 kg                                                                                                                                                                                                                                      | 150 mg (yksi 150 mg kapseli tai kuusi 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti vuorokaudessa | 100 mg (yksi 100 mg kapseli tai neljä 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti vuorokaudessa |
| * <b>Pienennettyä annosta</b> suositellaan lapsille ja nuorille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child Pugh A) ja haittavaikutusten hallitsemiseksi pediatriksilla potilailla. Katso yllä olevasta lisätietoa haittavaikutusten hallitsemisesta. |                                                                                           |                                                                                           |
| ** <b>Paino alle 13,5 kg:</b><br>Hoito on keskeytettävä, jos potilaan paino laskee alle 13,5 kg:n.                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                           |

<sup>#</sup> Nintedanib Viatris -valmistetta on saatavana vain 100 mg ja 150 mg pehmeinä kapseleina. Tämän seurauksena Nintedanib Viatris -valmistetta ei voi antaa pediatriksille potilaille, joiden tarvitsema annoskoko on pienempi kuin täydet 100 mg. Jos potilas tarvitsee toisenlaisen annoksen, on käytettävä sellaisia nintedanibivalmisteita, joilla kyseinen annos voidaan toteuttaa.

## Erityisryhmät

### *Ikäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

Ikäkkäiden potilaiden kohdalla ei havaittu yleisesti ottaen eroja lääkkeen turvallisuudessa ja tehossa. Annosta ei ennakoivasti tarvitse muuttaa ikäkkäille potilaille. 75-vuotiaiden ja tätä vanhempien potilaiden annosta on todennäköisemmin tarpeen pienentää haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Aikuisten ja pediatriksien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nintedanibin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla ja pediatriksilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla (Child Pugh A) suositeltu nintedanibiannos on 100 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child Pugh A) pediatriksilla potilailla suositellaan pienennettyä aloitusannosta (ks. taulukko 1). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla ja pediatriksilla potilailla (Child Pugh A) on hoidon keskeyttämistä, tai lopettamista, harkittava haittavaikutusten hallitsemiseksi.

Nintedanibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu aikuisilla, eikä pediatriksilla potilailla, joilla on Child Pugh -luokan B tai C maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa (Child Pugh B) tai vaikeaa

(Child Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuisten tai pediatristen potilaiden hoitoa nintedanibilla ei suositella (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Nintedanibin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsipotilailla. Siksi nintedanibihoidon antamista ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille. Nintedanibin käyttöä ei ole tutkittu alle 13,5 kg painavilla potilailla, ja siksi sen käyttöä ei suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.1).

### Antotapa

Nintedanib Viatris -kapselit otetaan suun kautta. Kapselit otetaan aterian yhteydessä ja ne niellään kokonaisina veden kera. Kapseleita ei saa pureskella. Kapselia ei saa avata tai murskata (ks. kohta 6.6). Nintedanib Viatris -kapselien kanssa voidaan ottaa pieni määrä (yksi teelusikallinen) kylmää tai huoneenlämpöistä pehmeää ruokaa, kuten omenasosetta tai suklaavanukasta. Kapseli on nieltävä välittömästi pureskelematta, jotta se pysyy ehjänä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Yliherkkyys nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Tämä lääkevalmiste sisältää soijalesitiiniä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Maha-suolikanavan häiriöt

##### *Ripuli*

Kliinisissä tutkimuksissa ripuli oli yleisin maha-suolikanavan haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla haittavaikutus oli vaikeusasteeltaan lievää tai kohtalaista ja ilmeni ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä on ilmoitettu vakavista, nestehukkaan ja elektrolyyttihäiriöihin johtaneista ripulitapauksista. Potilaita on hoidettava heti ensimerkkien ilmaannuttua riittävällä nesteytyksellä ja ripulilääkkeillä, esim. loperamidilla. Oireet saattavat vaatia annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä. Nintedanibihoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella tai täydellä annoksella (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla on pitkittynyt, vaikea ripuli oireenmukaisesta hoidosta huolimatta, nintedanibihoito on lopetettava.

##### *Pahoinvointi ja oksentelu*

Pahoinvointi ja oksentelu olivat usein raportoituja maha-suolikanavan haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla pahoinvointi ja oksentelu oli vaikeusasteeltaan lievää tai kohtalaista. Kliinisissä tutkimuksissa pahoinvoinnin takia nintedanibihoidon lopetti enintään 2,1 % potilaista ja oksentelun takia enintään 1,4 % potilaista.

Jos oireet pitkittyvät asianmukaisesta tukihoidosta (mm. antiemeettisestä hoidosta) huolimatta, annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella tai täydellä annoksella (ks. kohta 4.2 Annosmuutokset). Jos potilaalla on pitkittyneitä, vaikeita oireita, nintedanibihoito on lopetettava.

### Maksan toiminta

Nintedanibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu keskivaikeaa (Child Pugh B) tai vaikeaa (Child Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi nintedanibihoitoa ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2). Koska altistus kasvaa, haittavaikutusten riski saattaa kasvaa lievää

maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia aikuispotilaita (Child Pugh A) on hoidettava pienemmällä nintedanibiannoksella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Nintedanibihoidon yhteydessä on todettu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, mukaan lukien vaikea kuolemaan johtanut maksavaurio. Suurin osa maksatapahtumista ilmenee hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana. Siksi maksan transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on tutkittava ennen nintedanibihoidon aloittamista ja hoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Tämän jälkeen potilaita on seurattava säännöllisesti hoidon seuraavien kahden kuukauden aikana ja tämän jälkeen määräajoin esim. jokaisella potilaskäynnillä tai kliinisen tarpeen mukaan.

Maksaentsyymiarvojen (ALAT, ASAT, veren alkalinen fosfataasi (AFOS), gammaglutamyyli transferaasi (GT), ks. kohta 4.8) ja bilirubiinipitoisuuden nousut olivat useimmissa tapauksissa palautuvia annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Jos transaminaasipitoisuuksien (ASAT tai ALAT) havaitaan kohonneen  $> 3 \times \text{ULN}$ , suositellaan annoksen pienentämistä tai nintedanibihoidon keskeyttämistä. Potilaan vointia on seurattava tarkasti. Kun transaminaasiarvot ovat palautuneet lähtötasolle, nintedanibihoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella tai se voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, joka voidaan myöhemmin nostaa täydeksi annokseksi (ks. kohta 4.2 Annosmuutokset). Jos maksaentsyymipitoisuuksien kohoamiseen liittyy maksavaurion kliinisiä oireita tai löydöksiä, kuten keltaisuutta, nintedanibihoito on lopetettava pysyvästi. Maksaentsyymipitoisuuksien kohoamisen muut mahdolliset syyt on tutkittava.

Aikuispotilailla, joiden kehonpaino on pieni ( $< 65 \text{ kg}$ ), aasialaisilla potilailla ja naispotilailla on suurempi maksaentsyymiarvojen kohoamisen riski. Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa potilaan ikään, mikä saattaa myös lisätä maksaentsyymiarvojen kohoamisen riskiä (ks. kohta 5.2). Tarkka seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on näitä riskitekijöitä.

### Munuaisten toiminta

Nintedanibin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toimintahäiriötä/vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava nintedanibihoidon aikana, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä niihin potilaisiin, joilla on munuaisten toimintahäiriön/vajaatoiminnan riskitekijöitä. Hoidon mukauttamista on harkittava, jos potilaalla ilmenee munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### Verenvuoto

Verisuonten endoteelikasvutekijän reseptorin (VEGFR) estoon voi liittyä kohonnut verenvuotoriski. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla tiedettiin olevan verenvuotoriski. Tämä koski myös potilaita, joilla oli perinnöllinen verenvuotoalttius tai jotka saivat täysiannoksista antikoagulaatiohoitoa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu sekä ei-vakavista verenvuototapauksista että vakavista verenvuototapauksista (sekä potilailla, jotka saavat antikoagulaatiohoitoa tai muita mahdollisesti verenvuotoa aiheuttavia lääkevalmisteita, että potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkevalmisteita), joista jotkut johtivat kuolemaan. Siksi näitä potilaita saa hoitaa nintedanibilla ainoastaan, jos odotettavissa oleva hyöty ylittää mahdollisen riskin.

### Tromboemboliset valtimotapahtumat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut äskettäin sydäninfarkti tai aivohalvaus. Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla raportoitiin tromboembolisia valtimotapahtumia harvoin (INPULSIS-tutkimuksessa nintedanibi 2,5 % vs. lumelääke 0,7 %; INBUILD-tutkimuksessa nintedanibi 0,9 % vs. lumelääke 0,9 %; SENCIS-tutkimuksessa nintedanibi 0,7 % vs. lumelääke 0,7 %). INPULSIS-tutkimuksessa sydäninfarktin saaneiden potilaiden prosentuaalinen osuus oli suurempi nintedanibiryhmässä (1,6 %) kuin lumeryhmässä (0,5 %), kun taas iskeemiseen sydänsairauteen liittyvät haittatapahtumat jakautuivat tasaisesti nintedanibi- ja lumeryhmän välillä. INBUILD-tutkimuksessa sydäninfarktten yleisyys oli vähäistä: nintedanibi 0,9 % vs. lumelääke 0,9 %.

SENSCIS-tutkimuksessa sydäninfarktien yleisyys oli vähäistä lumeryhmässä (0,7 %), eikä niitä havaittu nintedanibiryhmässä.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, mukaan lukien tiedossa oleva sepelvaltimotauti. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy akuutin sydänlihaskemian merkkejä tai oireita.

#### Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen nintedanibihoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

#### Laskimotromboembolia

Kliinisissä tutkimuksissa nintedanibihoitoa saaneilla potilailla ei havaittu kohonnutta laskimotromboemboolian riskiä. Nintedanibin vaikutusmekanismin takia potilailla saattaa olla kohonnut tromboemboolisten tapahtumien riski.

#### Maha-suolikanavan perforaatiot ja iskeeminen koliitti

Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla perforaation yleisyys oli molemmissa hoitoryhmissä enintään 0,3 %. Nintedanibin vaikutusmekanismin takia potilailla saattaa olla kohonnut maha-suolikanavan perforaatioiden riski. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu maha-suolikanavan perforaatioita ja iskeemisiä koliitteja, joista jotkut johtivat kuolemaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalle on tehty aiemmin vatsan alueen leikkaus, jos hän on sairastanut peptisen haavauman tai divertikkelitaudin tai jos hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai tulehduskipulääkehoitoa. Nintedanibihoidon saa aloittaa aikaisintaan 4 viikon kuluttua vatsan alueen leikkauksesta. Nintedanibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan perforaatio tai iskeeminen koliitti. Poikkeustapauksissa nintedanibihoito voidaan aloittaa uudestaan, kun iskeeminen koliitti on täysin parantunut ja kun potilaan tila ja muut riskitekijät on arvioitu huolellisesti.

#### Nefroottinen proteinuria ja tromboottinen mikroangiopatia

Hyvin harvoja nefroottisen proteinurian tapauksia, joihin liittyi tai ei liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Yksittäisissä tapauksissa histologiset löydökset sopivat glomerulaariseen mikroangiopatiaan, johon liittyi tai ei liittynyt munuaisten veritulppia. Oireiden korjaantumista on todettu nintedanibihoidon lopettamisen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa proteinuria ei korjaantunut täysin. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy nefroottisen oireyhtymän merkkejä tai oireita.

Tromboottista mikroangiopatiaa (TMA) on liittynyt VEGF-reitin estäjien, ja hyvin harvoissa tapauksissa myös nintedanibin, käyttöön. Jos nintedanibia saavalla potilaalla havaitaan TMA:han liittyviä laboratoriolöydöksiä tai kliinisiä löydöksiä, on nintedanibihoito lopetettava ja potilas tutkittava huolellisesti TMA:n varalta.

#### Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu joitakin posteriorisen reversiibelin enkefalopatiaoireyhtymän (PRES) tapauksia.

PRES on neurologinen häiriö (vahvistetaan magneettikuvauksella), joka voi ilmetä päänsärkynä, hypertensiona, näköhäiriöinä, kouristuskohinauksina, letargiana, sekavuutena ja muina visuaalisina ja neurologisina häiriöinä, ja se voi johtaa kuolemaan. PRES-oireyhtymää on raportoitu muiden VEGF-estäjien käytön yhteydessä.

Nintedanibihoito on keskeytettävä, jos epäillään PRESiä. Ei tiedetä, voiko nintedanibihoidon aloittaa uudelleen potilaille, joilla on aiemmin ollut PRES, ja tämä on jätettävä lääkärin harkintaan.

### Hypertensio

Nintedanibihoito saattaa nostaa verenpainetta. Systeminen verenpaine on mitattava määräajoin ja kliinisen tarpeen mukaan.

### Keuhkoverenpainetauti

Nintedanibin käytöstä keuhkoverenpainetautiä sairastaville potilaille on vain vähän tietoja. Potilaat, joilla on merkittävä keuhkoverenpainetauti (sydämen minuutti-indeksi  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup> tai parenteraalinen epoprostenoli/treprostiiniili tai merkittävä oikeanpuoleinen sydämen vajaatoiminta), suljettiin pois INBUILD- ja SENSICIS-tutkimuksista. Nintedanibia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea keuhkoverenpainetauti. Tarkkaa seuranta suositellaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkoverenpainetauti.

### Haavan paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Kliinisissä tutkimuksissa haavojen paranemisen heikentymisen ei havaittu lisääntyneen. Nintedanibi saattaa vaikutusmekanisminsa takia heikentää haavojen paranemista. Erityisiä tutkimuksia nintedanibin vaikutuksesta haavan paranemiseen ei tehty. Nintedanibihoito voidaan siksi aloittaa tai hoitoa voidaan jatkaa (jos se on keskeytetty leikkaustoimenpiteen vuoksi) ainoastaan, kun haavojen on kliinisen arvion perusteella todettu parantuneen riittävällä tavalla.

### Samanaikainen anto pirfenidonin kanssa

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla. Näistä tuloksista ei saatu näyttöä siitä, että nintedanibin ja pirfenidonin välillä olisi mitään oleellisia farmakokineettisiä lääketyhteisvaikutuksia, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 5.2). Molempien lääkevalmisteiden turvallisuusprofiilit ovat samankaltaiset, joten additiivisia haittavaikutuksia, maha-suolikanavan haittatapahtumat ja maksaan kohdistuvat haittatapahtumat mukaan lukien, voi olla odotettavissa. Pirfenidonin samanaikaisen käytön hyöty-riskisuhdetta ei ole vahvistettu.

### Vaikutus QT-aikaan

Nintedanibin kliinisessä tutkimusohjelmassa ei havaittu näyttöä QT-ajan pitenemisestä (kohta 5.1). Koska joidenkin tyrosiinikinaasin estäjien tiedetään vaikuttavan QT-aikaan, varovaisuutta on noudatettava annettaessa nintedanibia potilaille, joilla QTc-aika saattaa pidentyä.

### Allerginen reaktio

Nintedanib Viatris sisältää soijalesitiiniä. Soijaa sisältävien ravintovalmisteiden tiedetään aiheuttavan soija-allergisille henkilöille allergisia reaktioita, mukaan lukien vakavaa anafylaksiaa (ks. kohta 4.3). Maapähkinäproteiinille allergisilla henkilöillä soijavalmisteiden aiheuttamien vaikeiden reaktioiden riski on suurentunut.

### Pediatriset potilaat

Nintedanibin käytöstä pediatriassa potilailla on vain rajatusti tietoa fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia sairastavien alajoukossa (ks. kohta 5.1). Tämä alajoukko ei kata kaikkia pediatriassa potilailla fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia aiheuttavia tekijöitä.

Hoidon hyötyihin liittyy pediatriassa potilailla suurempi epävarmuus kuin aikuisilla potilailla.

Aikuispotilaille yllä ilmoitettuja varotoimia on noudatettava myös pediatristen potilaiden hoidossa.

Katso erilliset pediatristen potilaiden annoksen pienentämissuositukset taulukosta 1.

Pediatristen potilaiden erityisominaisuudet on selitetty alla.

#### *Luun kehitys ja kasvu*

Prekliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3) havaittiin palautuvia kasvulevyn muutoksia. Pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa nintedanibihoidon aikana ei todettu merkittävää kasvun hidastumista. Pediatriasta potilaista ei kuitenkaan ole saatavilla pitkäaikaisturvallisuutta koskevia tietoja. Kasvua on seurattava säännöllisesti ja kasvulevyjen muutoksien arviointia luiden kuvantamisella suositellaan vuosittain potilaille, joilla on vielä avoimia epifyyseyä. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy merkkejä kasvun heikentymisestä tai kasvulevyjen muutoksista.

#### *Hampaiden kehityshäiriöt*

Prekliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3) havaittiin hampaiden kehityshäiriöitä. Pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa hampaiden kehityshäiriöiden riskiä ei vahvistettu. Varoitena säännöllinen suun ja hampaiden tutkimus on tehtävä vähintään 6 kuukauden välein, kunnes hampaisto on täysin kehittynyt.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### P-glykoproteiini (P-gp)

Nintedanibi on P-gp:n substraatti (ks. kohta 5.2). Anto yhdessä voimakkaan P-gp:n estäjän ketokonatsolin kanssa lisäsi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 1,61-kertaiseksi ja  $C_{\max}$ -arvon perusteella 1,83-kertaiseksi erityisessä lääkkeiden yhteisvaikutuksia arvioineessa tutkimuksessa. Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa voimakkaan P-gp:n indusoijan rifampisiin samanaikainen käyttö vähensi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 50,3 %:iin ja  $C_{\max}$ -arvon perusteella 60,3 %:iin pelkkään nintedanibiin verrattuna. Jos voimakkaita P-gp:n estäjiä (esim. ketokonatsolia, erytromysiiniä tai siklosporiinia) annetaan samanaikaisesti nintedanibin kanssa, nintedanibialtistus saattaa kasvaa. Tällaisissa tapauksissa potilasta on seurattava tarkasti nintedanibin siedettävyyden suhteen. Nintedanibihoidon keskeyttäminen, annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen voi olla välttämätöntä haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Voimakkaat P-gp:n indusoijat (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma) saattavat vähentää nintedanibialtistusta. Samanaikaisessa käytössä on harkittava jonkun muun lääkevalmisteiden käyttöä, jonka mahdollinen P-gp:tä indusoiva vaikutus on hyvin pieni tai sitä ei ole lainkaan.

#### CYP-entsyymit

Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti. Nintedanibi ja sen metaboliitit, vapaa happo-osa BIBF 1202 ja sen glukuronidimuoto BIBF 1202 -glukuronidi, eivät estäneet eivätkä indusoineet CYP-entsyymejä prekliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.2). Näin ollen nintedanibin ja muiden lääkkeiden CYP-metaboliaan perustuvien yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni.

#### Samanaikainen anto muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nintedanibin ja suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö ei muuttanut suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa oleellisesti (ks. kohta 5.2).

Nintedanibin samanaikainen anto bosentaanin kanssa ei muuttanut nintedanibin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2).

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Nintedanibi voi aiheuttaa haittaa ihmisen sikiölle (ks. kohta 5.3). Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskautta nintedanibihoidon aikana ja käyttämään erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoitoa aloitettaessa, hoidon aikana sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen nintedanibiannoksen jälkeen. Nintedanibi ei vaikuta oleellisesti etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuksiin plasmassa (ks. kohta 5.2). Oksentelu ja/tai ripuli tai muut imeytymiseen mahdollisesti vaikuttavat sairaudet saattavat heikentää suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Jos tällaisia sairaustiloja esiintyy suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla, heidän tulisi käyttää jotakin muuta erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää.

#### Raskaus

Nintedanibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa, mutta prekliinisissä eläimillä tehdyissä tutkimuksissa vaikuttavalla aineella on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Koska nintedanibi voi aiheuttaa haittaa myös ihmissikiölle, sitä ei pidä käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3), ja naiselle on tehtävä raskaustesti ennen nintedanibihoitoa ja hoidon aikana, jos tarpeen.

Naispotilaita on neuvottava kertomaan lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos he tulevat raskaaksi nintedanibihoidon aikana.

Jos potilas tulee raskaaksi nintedanibihoidon aikana, hoito on lopetettava ja potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nintedanibi ja sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että pieni määrä nintedanibia ja sen metaboliitteja ( $\leq 0,5$  % annetusta annoksesta) erittyi maitoon imettävillä rotilla. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava nintedanibihoidon ajaksi.

#### Hedelmällisyys

Prekliinisten tutkimusten perusteella ei ole näyttöä miesten hedelmällisyyden heikentymisestä (ks. kohta 5.3). Subkroonista ja kroonista toksisuutta koskevien tutkimusten perusteella naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt, kun systeeminen altistus oli verrattavissa ihmisen suurimmalla suositusannoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa) aiheutuvaan altistukseen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Nintedanibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita nintedanibihoidon aikana.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadun kokemuksen perusteella nintedanibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, vatsakipu, ruokahalun heikentyminen, painon lasku ja maksaentsyymiarvojen nousu. Tietoa valikoitujen haittavaikutusten hoidosta, ks. kohta 4.4.

## Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on yhteenveto lääkehaittavaikutuksista MedDRA:n elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:  
hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 2: Yhteenveto haittavaikutuksista esiintymistiheyden mukaan**

|                                                       |                                 | Esiintyvyys                                                                                            |                                                                               |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Elinjärjestelmäluokka<br>suositeltu termi             | Idiopaattinen<br>keuhkofibroosi | Muut krooniset,<br>fenotyypiltään<br>etenevät<br>fibrotisoivat<br>interstitiaaliset<br>keuhkosairaudet | Systeemiseen<br>skleroosiin<br>liittyvä<br>interstitiaalinen<br>keuhkosairaus |
| Veri ja imukudos                                      |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
| Trombosytopenia                                       | Melko harvinainen               | Melko harvinainen                                                                                      | Melko harvinainen                                                             |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen                       |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
| Painon lasku                                          | Yleinen                         | Yleinen                                                                                                | Yleinen                                                                       |
| Ruokahalun heikentyminen                              | Yleinen                         | Hyvin yleinen                                                                                          | Yleinen                                                                       |
| Nestehukka                                            | Melko harvinainen               | Melko harvinainen                                                                                      | Tuntematon                                                                    |
| Hermosto                                              |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
| Päänsärky                                             | Yleinen                         | Yleinen                                                                                                | Yleinen                                                                       |
| Posteriorinen reversiibeli<br>enkefalopatiooireyhtymä | Tuntematon                      | Tuntematon                                                                                             | Tuntematon                                                                    |
| Sydän                                                 |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
| Sydäninfarkti                                         | Melko harvinainen               | Melko harvinainen                                                                                      | Tuntematon                                                                    |
| Verisuonisto                                          |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
| Verenvuoto (ks. kohta 4.4)                            | Yleinen                         | Yleinen                                                                                                | Yleinen                                                                       |
| Hypertensio                                           | Melko harvinainen               | Yleinen                                                                                                | Yleinen                                                                       |
| Aneurysmat ja valtimon<br>dissekaatiot                | Tuntematon                      | Tuntematon                                                                                             | Tuntematon                                                                    |
| Ruoansulatuselimistö                                  |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
| Ripuli                                                | Hyvin yleinen                   | Hyvin yleinen                                                                                          | Hyvin yleinen                                                                 |
| Pahoinvointi                                          | Hyvin yleinen                   | Hyvin yleinen                                                                                          | Hyvin yleinen                                                                 |
| Vatsakipu                                             | Hyvin yleinen                   | Hyvin yleinen                                                                                          | Hyvin yleinen                                                                 |
| Oksentelu                                             | Yleinen                         | Hyvin yleinen                                                                                          | Hyvin yleinen                                                                 |
| Haimatulehdus                                         | Melko harvinainen               | Melko harvinainen                                                                                      | Tuntematon                                                                    |
| Koliitti                                              | Melko harvinainen               | Melko harvinainen                                                                                      | Melko harvinainen                                                             |
| Maksa ja sappi                                        |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
| Lääkeaineen aiheuttama<br>maksavaurio                 | Melko harvinainen               | Yleinen                                                                                                | Melko harvinainen                                                             |
| Maksaentsyymipitoisuuksien<br>kohoaminen              | Hyvin yleinen                   | Hyvin yleinen                                                                                          | Hyvin yleinen                                                                 |
| Kohonnut<br>alaniiniaminotransferaasi (ALAT)          | Yleinen                         | Hyvin yleinen                                                                                          | Yleinen                                                                       |
| Kohonnut<br>aspartaattiaminotransferaasi<br>(ASAT)    | Yleinen                         | Yleinen                                                                                                | Yleinen                                                                       |
| Kohonnut<br>gammaglutamyyli transferaasi<br>(GT)      | Yleinen                         | Yleinen                                                                                                | Yleinen                                                                       |
| Hyperbilirubinemia                                    | Melko harvinainen               | Melko harvinainen                                                                                      | Tuntematon                                                                    |

| Esiintyvyys                                   |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Elinjärjestelmäluokka<br>suositeltu termi     | Idiopaattinen<br>keuhkofibroosi | Muut krooniset,<br>fenotyypiltään<br>etenevät<br>fibrotisoivat<br>interstitiaaliset<br>keuhkosairaudet | Systeemiseen<br>skleroosiin<br>liittyvä<br>interstitiaalinen<br>keuhkosairaus |
| Kohonnut veren alkalinen<br>fosfataasi (AFOS) | Melko harvinainen               | Yleinen                                                                                                | Yleinen                                                                       |
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>               |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
| Ihottuma                                      | Yleinen                         | Yleinen                                                                                                | Melko harvinainen                                                             |
| Kutina                                        | Melko harvinainen               | Melko harvinainen                                                                                      | Melko harvinainen                                                             |
| Alopesia                                      | Melko harvinainen               | Melko harvinainen                                                                                      | Tuntematon                                                                    |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                |                                 |                                                                                                        |                                                                               |
| Munuaisten vajaatoiminta (ks.<br>kohta 4.4)   | Tuntematon                      | Tuntematon                                                                                             | Melko harvinainen                                                             |
| Proteinuria                                   | Melko harvinainen               | Melko harvinainen                                                                                      | Tuntematon                                                                    |

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Ripuli*

Kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) ripuli oli yleisin raportoitu maha-suolikanavan tapahtuma. Useimmilla potilailla se oli voimakkuudeltaan lievä tai kohtalainen. Useampi kuin kaksi kolmesta ripulioireista saaneesta potilaasta kertoi oireiden alkaneen jo kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Useimmilla potilailla ripuli hoidettiin ripulilääkkeillä, pienentämällä annosta tai keskeyttämällä hoito (ks. kohta 4.4). Taulukossa 3 esitetään yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista ripulitapahtumista:

**Taulukko 3: Ripulin esiintyminen kliinisissä tutkimuksissa 52 viikon aikana**

|                                                          | INPULSIS  |             | INBUILD   |             | SENSCIS   |             |
|----------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
|                                                          | Lumelääke | Nintedanibi | Lumelääke | Nintedanibi | Lumelääke | Nintedanibi |
| Ripuli                                                   | 18,4 %    | 62,4 %      | 23,9 %    | 66,9 %      | 31,6 %    | 75,7 %      |
| Vaikea ripuli                                            | 0,5 %     | 3,3 %       | 0,9 %     | 2,4 %       | 1,0 %     | 4,2 %       |
| Nintedanibiannoksen<br>pienentämiseen<br>johtanut ripuli | 0 %       | 10,7 %      | 0,9 %     | 16,0 %      | 1,0 %     | 22,2 %      |
| Nintedanibihoidon<br>lopettamiseen<br>johtanut ripuli    | 0,2 %     | 4,4 %       | 0,3 %     | 5,7 %       | 0,3 %     | 6,9 %       |

##### *Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen*

INPULSIS-tutkimuksissa maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.4) raportoitiin 13,6 %:lla nintedanibihoitoa saaneista potilaista ja 2,6 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. INBUILD-tutkimuksessa maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista raportoitiin 22,6 %:lla nintedanibihoitoa saaneista potilaista ja 5,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. SENSCIS-tutkimuksessa maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista raportoitiin 13,2 %:lla nintedanibihoitoa saaneista potilaista ja 3,1 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen oli palautuvaa, eikä siihen liittynyt kliinisesti ilmeistä maksasairautta.

Lisätietoa erityisryhmistä, ripulia ja maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista koskevista suositelluista toimenpiteistä ja annosmuutoksista, ks. kohdat 4.4 ja 4.2.

### *Verenvuoto*

Kliinisissä tutkimuksissa verenvuodon yleisyys oli joko hieman suurempi nintedanibihoitoa saaneilla potilailla tai samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (INPULSIS-tutkimuksessa nintedanibi 10,3 % vs. lumelääke 7,8 %; INBUILD-tutkimuksessa nintedanibi 11,1 % vs. lumelääke 12,7 %; SENCIS-tutkimuksessa nintedanibi 11,1 % vs. lumelääke 8,3 %). Ei-vakava nenäverenvuoto oli yleisin raportoitu verenvuototapahtuma. Vakavien verenvuototapahtumien yleisyys oli vähäistä molemmissa hoitoryhmissä (INPULSIS-tutkimuksessa nintedanibi 1,3 % vs. lumelääke 1,4 %; INBUILD-tutkimuksessa nintedanibi 0,9 % vs. lumelääke 1,5 %; SENCIS-tutkimuksessa nintedanibi 1,4 % vs. lumelääke 0,7 %).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoituja verenvuototapahtumia ovat olleet esimerkiksi maha-suolikanavan, hengityselinten ja keskushermoston verenvuodot, joista maha-suolikanavan verenvuodot ovat olleet yleisimpiä (ks. kohta 4.4).

### *Proteinuria*

Kliinisissä tutkimuksissa proteinurian yleisyys oli vähäistä ja samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (INPULSIS-tutkimuksessa nintedanibi 0,8 % vs. lumelääke 0,5 %; INBUILD-tutkimuksessa nintedanibi 1,5 % vs. lumelääke 1,8 %; SENCIS-tutkimuksessa nintedanibi 1,0 % vs. lumelääke 0,0 %). Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu nefroottista oireyhtymää. Hyvin harvoja nefroottisen proteinurian tapauksia, joihin liittyi tai ei liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, on raportoitu valmisteesta markkinoille tulon jälkeen. Yksittäisissä tapauksissa histologiset löydökset sopivat glomerulaariseen mikroangiopatiaan, johon liittyi tai ei liittynyt munuaisten veritulppia. Oireiden korjaantumista on todettu nintedanibihoidon lopettamisen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa proteinuria ei korjaantunut täysin. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyi nefroottisen oireyhtymän merkkejä tai oireita (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Nintedanibin turvallisuudesta pediatriassa potilailla on vain vähän tietoa.

Yhteensä 39 iältään 6–17-vuotiasta potilasta sai hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 24 viikon pituisessa tutkimuksessa, jonka jälkeen nintedanibihoitoa annettiin avoimesti vaihtelevan pituisia aikoja (ks. kohta 5.1). Idiopaattista keuhkofibroosia, muita kroonisia, fenotyypiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia ja systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta sairastavilla aikuispotilailla todettua turvallisuusprofiilia vastaavasti yleisimpiä nintedanibihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia lumekontrolloidun jakson aikana olivat ripuli (38,5 %), oksentelu (26,9 %), pahoinvointi (19,2 %), vatsakipu (19,2 %) ja päänsärky (11,5 %).

Nintedanibihoidon yhteydessä raportoituja maksan ja sapen häiriöitä lumekontrolloidun jakson aikana olivat maksavaurio (3,8 %) ja maksan toimintakoearvojen nousu (3,8 %). Vähäisten tietojen vuoksi ei tiedetä varmasti, onko lääkkeen aiheuttaman maksavaurion riski samaa luokkaa lapsilla ja aikuisilla (ks. kohta 4.4).

Prekliinisten löydösten perusteella pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa seurattiin luustoa, kasvua ja hampaiden kehitystä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.3) mahdollisina riskeinä.

Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi hoidon aikana ilmenneitä epifyysilevyjen patologisia löydöksiä. Esiintyvyydet olivat hoitoryhmissä samaa luokkaa viikolla 24 (7,7 % molemmissa hoitoryhmissä). Viikkoon 52 mennessä niiden potilaiden prosenttiosuudet, joilla patologisia löydöksiä esiintyi, olivat nintedanibi/nintedanibi-ryhmässä 11,5 % ja lumelääke/nintedanibi-ryhmässä 15,4 %.

Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi hoidon aikana ilmenneitä patologisia löydöksiä hampaiden tutkimuksessa tai kuvantamisessa. Esiintyvyydet olivat 46,2 % nintedanibiryhmässä ja 38,5 % lumeryhmässä viikkoon 24 mennessä. Viikkoon 52 mennessä niiden potilaiden prosenttiosuudet, joilla patologisia löydöksiä esiintyi, olivat nintedanibi/nintedanibi-ryhmässä 50,0 % ja lumelääke/nintedanibi-ryhmässä 46,2 %.

Pediatrisista potilaista ei ole saatavilla pitkäaikaisturvallisuutta koskevia tietoja. Kasvuun, hampaiden kehitykseen ja murrosikään kohdistuvaan vaikutukseen ja maksavaurion riskiin liittyy epävarmuustekijöitä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Nintedanibin yliannostukseen ei ole olemassa erityistä vastalääkettä eikä hoitoa. Onkologisessa tutkimusohjelmassa kaksi potilasta sai yliannostuksen, joka oli korkeintaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa enintään kahdeksan vuorokauden ajan. Havaitut haittavaikutukset (maksasyymiarvojen kohoaminen ja maha-suolikanavan oireet) olivat yhdenmukaisia nintedanibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kumpikin potilas toipui näistä haittavaikutuksista. INPULSIS-tutkimuksissa yksi potilas altistui tahattomasti 600 mg/vrk annokselle yhteensä 21 vuorokauden ajan. Yksi ei-vakava haittatapahtuma (nenänielutulehdus) ilmaantui ja hävisi väärän annostuksen käytön aikana. Muita tapahtumia ei raportoitu. Yliannostustilanteessa hoito on keskeytettävä ja yleisiin tukitoimenpiteisiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX09

#### Vaikutusmekanismi

Nintedanibi on pienimolekyylinen tyrosiinikinaasin estäjä, mukaan lukien seuraavat reseptorit: verihiihtalekasvutekijän reseptori (PDGFR)  $\alpha$  ja  $\beta$ , fibroblastikasvutekijän reseptori (FGFR) 1–3 ja VEGFR 1–3. Lisäksi nintedanibi estää imusoluspesifistä tyrosiiniproteiinikinaasia (Lck), tyrosiiniproteiinikinaasia (Lyn), esisyöpägeenin tyrosiiniproteiinikinaasia (Src) ja kantasoluryhmiä stimuloivan kasvutekijän 1 reseptorin (CSF1R) kinaasia. Nintedanibi sitoutuu kilpailevasti näiden kinaasien adenosinitrifosfaattia (ATP) sitovaan taskuun ja estää solunsisäisiä signaalikaskadeja, joiden on osoitettu olevan osallisina interstitiaalisissa keuhkosairauksissa fibroottisen kudoksen uudelleenmuotoutumisen patogeneesissä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

*In vitro* -tutkimuksissa, joissa on käytetty ihmissoluja, nintedanibin on osoitettu estävän prosesseja, joiden oletetaan osallistuvan fibroottisen patogeneesin käynnistämiseen, pro-fibroottisten välittäjäaineiden vapautumiseen ääreisverenkierron monosyyttisoluista ja makrofagien polarisaatioon vaihtoehtoisesti aktivoituneiksi makrofageiksi. Nintedanibin on osoitettu estävän elinten fibrooseissa keskeisiä prosesseja, fibroblastien proliferaatiota, migraatiota ja muuntumista aktiiviseksi myofibroblastifenotypiksi sekä soluväliaineen sekreetiota. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saaduissa idiopaattisen keuhkofibroosin (IPF), systeemisen skleroosin ja systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (SSc/SSc-ILD), nivelreumaan liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (RA-ILD) ja muiden elinten fibroosien malleissa nintedanibi on osoittanut anti-inflammatorisia ja antifibroottisia vaikutuksia keuhkoissa, iholla, sydämessä, munuaisissa ja maksassa. Nintedanibi osoitti myös verisuoniaktiivisuutta. Se vähensi dermaalisten pienten verisuonten endoteelisolujen apoptoosia ja heikensi keuhkoverisuonten uudelleenmuotoutumista vähentämällä verisuonten sileiden lihasten solujen proliferaatiota, keuhkoverisuonten seinämien paksuutta ja tukkeutuneiden keuhkoverisuonten prosentuaalista osuutta.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### *Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)*

Nintedanibin kliinistä tehoa on tutkittu idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset (INPULSIS-1 (1199.32) ja INPULSIS-2 (1199.34)). Potilaat, joilla nopea vitaalikapasiteetti (FVC) oli lähtötilanteessa < 50 % odotusarvosta tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetti (DLCO, hemoglobiini-korjattu) oli lähtötilanteessa < 30 % odotusarvosta, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan nintedanibi 150 mg -valmistetta tai lumetta kahdesti vuorokaudessa 52 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli FVC:n vuosittainen alenema. Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia olivat Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla ja idiopaattisen keuhkofibroosin ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen kulunut aika.

### FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) oli nintedanibia saaneilla potilailla merkitsevästi pienempi verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin. Hoidon vaikutus oli yhdenmukainen molemmissa tutkimuksissa. Tutkimuskohtaiset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 4.

**Taulukko 4: FVC:n vuosittainen alenema (ml) INPULSIS-1- ja INPULSIS-2 -tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat**

|                                                             | INPULSIS-1        |                                                    | INPULSIS-2        |                                                    | INPULSIS-1 ja<br>INPULSIS-2<br>yhdistetty |                                                    |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                             | Lume              | Nintedanibi<br>150 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa | Lume              | Nintedanibi<br>150 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa | Lume                                      | Nintedanibi<br>150 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa |
| Analysoitujen<br>potilaiden<br>lukumäärä                    | 204               | 309                                                | 219               | 329                                                | 423                                       | 638                                                |
| Alenema <sup>1</sup><br>(keskivirhe)<br>52 viikon<br>aikana | -239,9<br>(18,71) | -114,7 (15,33)                                     | -207,3<br>(19,31) | -113,6 (15,73)                                     | -223,5<br>(13,45)                         | -113,6 (10,98)                                     |
| Vertailu lumeeseen                                          |                   |                                                    |                   |                                                    |                                           |                                                    |
| Ero <sup>1</sup>                                            |                   | 125,3                                              |                   | 93,7                                               |                                           | 109,9                                              |
| 95 % lv                                                     |                   | (77,7; 172,8)                                      |                   | (44,8; 142,7)                                      |                                           | (75,9; 144,0)                                      |
| p-arvo                                                      |                   | < 0,0001                                           |                   | 0,0002                                             |                                           | < 0,0001                                           |

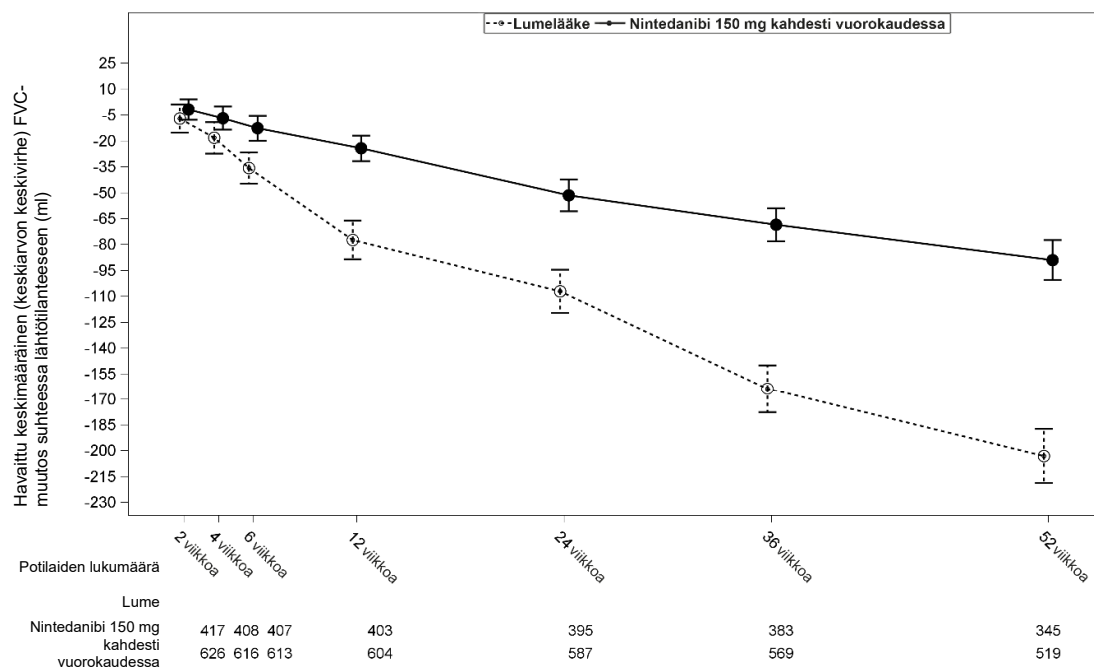
<sup>1</sup> Arvio perustuu satunnaiskerroinregressiomalliin.

lv: luottamusväli

Herkkyysanalyysissä, jossa oletettiin, että FVC:n alenema viimeisen havaitun arvon jälkeen potilailla, joilta puuttui tietoja viikolla 52, olisi samankaltainen kuin kaikilla lumeryhmän potilailla, korjattu ero vuosittaisessa alenemassa oli nintedanibi- ja lumeryhmän välillä 113,9 ml/vuosi (95 % lv 69,2; 158,5) INPULSIS-1-tutkimuksessa ja 83,3 ml/vuosi (95 % lv 37,6; 129,0) INPULSIS-2-tutkimuksessa.

Muutoksen kehittyminen suhteessa lähtötilanteeseen ja aikaan kummassakin hoitoryhmässä (INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimusten yhdistetty analyysi), ks. kuva 1.

**Kuva 1: Havaitut keskimääräiset (keskiarvon keskivirhe) FVC-muutokset suhteessa lähtötilanteeseen (ml) eri ajankohtina, yhdistetyt INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimukset**



bid = kahdesti vuorokaudessa

### FVC-vasteanalyysi

Molemmissa INPULSIS-tutkimuksissa FVC-vasteen saavuttaneiden osuus oli nintedanibiryhmässä merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä. Vasteen saavuttaneiksi määriteltiin potilaat, joiden FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta pieneni absoluuttisesti enintään 5 % (raja-arvo, joka merkitsee kuolleisuusriskin suurenemista idiopaattisessa keuhkofibroosissa). Tulokset olivat samaa luokkaa analyyseissä, joissa käytettiin varovaisempaa raja-arvoa (10 %). Tutkimuskohtaiset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 5.

**Taulukko 5: FVC-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus 52 viikon kohdalla INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat**

|                                                                | INPULSIS-1 |                                           | INPULSIS-2 |                                           | INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty |                                           |
|----------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------|------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                | Lume       | Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa | Lume       | Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa | Lume                                | Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa |
| Analysoitujen potilaiden lukumäärä                             | 204        | 309                                       | 219        | 329                                       | 423                                 | 638                                       |
| <b>5 %:n raja-arvo</b>                                         |            |                                           |            |                                           |                                     |                                           |
| FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) <sup>1</sup> | 78 (38,2)  | 163 (52,8)                                | 86 (39,3)  | 175 (53,2)                                | 164 (38,8)                          | 338 (53,0)                                |
| Vertailu lumeeseen                                             |            |                                           |            |                                           |                                     |                                           |
| Ristitulosuhde                                                 |            | 1,85                                      |            | 1,79                                      |                                     | 1,84                                      |
| 95 % lv                                                        |            | (1,28; 2,66)                              |            | (1,26; 2,55)                              |                                     | (1,43; 2,36)                              |
| p-arvo <sup>2</sup>                                            |            | 0,0010                                    |            | 0,0011                                    |                                     | < 0,0001                                  |
| <b>10 %:n raja-arvo</b>                                        |            |                                           |            |                                           |                                     |                                           |
| FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) <sup>1</sup> | 116 (56,9) | 218 (70,6)                                | 140 (63,9) | 229 (69,6)                                | 256 (60,5)                          | 447 (70,1)                                |
| Vertailu lumeeseen                                             |            |                                           |            |                                           |                                     |                                           |
| Ristitulosuhde                                                 |            | 1,91                                      |            | 1,29                                      |                                     | 1,58                                      |
| 95 % lv                                                        |            | (1,32; 2,79)                              |            | (0,89; 1,86)                              |                                     | (1,21; 2,05)                              |
| p-arvo <sup>2</sup>                                            |            | 0,0007                                    |            | 0,1833                                    |                                     | 0,0007                                    |

<sup>1</sup> Vasteen saavuttaneita ovat potilaat, joilla absoluuttinen alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta oli raja-arvosta riippuen enintään 5 % tai enintään 10 % ja joilla FVC arvioitiin 52 viikon kohdalla.

<sup>2</sup> Perustuu logistiseen regressioon.

Etenemiseen kulunut aika ( $\geq 10$  %:n absoluuttinen pieneneminen FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta tai kuolema)

Etenemisen riski oli kummassakin INPULSIS-tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi pienempi nintedanibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumeella hoidettuihin potilaisiin. Yhdistetyssä analyysissä riskisuhde oli 0,60 viitaten 40 % pienempään etenemisriskiin nintedanibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumeella hoidettuihin potilaisiin.

**Taulukko 6: Niiden potilaiden määrä, joilla absoluuttinen pieneneminen FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta oli  $\geq 10\%$  tai jotka menehtyivät 52 viikon aikana, ja aika etenemiseen INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat**

|                                         | INPULSIS-1 |                                           | INPULSIS-2 |                                           | INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty |                                           |
|-----------------------------------------|------------|-------------------------------------------|------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                         | Lume       | Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa | Lume       | Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa | Lume                                | Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa |
| Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä | 204        | 309                                       | 219        | 329                                       | 423                                 | 638                                       |
| Tapahtuman kokoneita potilaita, n (%)   | 83 (40,7)  | 75 (24,3)                                 | 92 (42,0)  | 98 (29,8)                                 | 175 (41,4)                          | 173 (27,1)                                |
| Vertailu lumeeseen <sup>1</sup>         |            |                                           |            |                                           |                                     |                                           |
| p-arvo <sup>2</sup>                     |            | 0,0001                                    |            | 0,0054                                    |                                     | < 0,0001                                  |
| Riskisuhde <sup>3</sup>                 |            | 0,53                                      |            | 0,67                                      |                                     | 0,60                                      |
| 95 % lv                                 |            | (0,39; 0,72)                              |            | (0,51; 0,89)                              |                                     | (0,49; 0,74)                              |

<sup>1</sup> Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).

<sup>2</sup> Perustuu log-rank -testiin.

<sup>3</sup> Perustuu Coxin regressiomalliin.

#### SGRQ-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

INPULSIS-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä lähtötason SGRQ-pisteet olivat nintedanibiryhmässä 39,51 ja lumeryhmässä 39,58. SGRQ-kokonaispistemäärän arvioitu keskimuutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli pienempi nintedanibiryhmässä (3,53) kuin lumeryhmässä (4,96). Hoitoryhmien välinen ero oli -1,43 (95 % lv: -3,09; 0,23;  $p = 0,0923$ ). Kaikkiaan nintedanibin vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun oli SGRQ-kokonaispistein mitattuna kohtalainen. Elämänlaatu heikentyi vähemmän kuin lumehoidossa.

#### Aika ensimmäiseen äkilliseen idiopaattisen keuhkofibroosin pahenemisvaiheeseen

INPULSIS-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä ensimmäisen äkillisen pahenemisvaiheen riski oli numeerisesti pienempi nintedanibia saaneilla potilailla kuin lumetta saaneilla potilailla. Tutkimuskohtaiset tulokset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 7.

**Taulukko 7: Idiopaattisen keuhkofibroosin äkillisen pahenemisvaiheen kokeneiden potilaiden määrä 52 viikon aikana ja aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen. Analyysi, joka perustuu tutkijan raportoimiin tapahtumiin INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat**

|                                               | INPULSIS-1  |                                                    | INPULSIS-2  |                                                    | INPULSIS-1 ja<br>INPULSIS-2<br>yhdistetty |                                                    |
|-----------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                               | Lume        | Nintedanibi<br>150 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa | Lume        | Nintedanibi<br>150 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa | Lume                                      | Nintedanibi<br>150 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa |
| Riskiryhmään<br>kuuluvien<br>potilaiden määrä | 204         | 309                                                | 219         | 329                                                | 423                                       | 638                                                |
| Tapahtuman<br>kokeneita<br>potilaita, n (%)   | 11<br>(5,4) | 19 (6,1)                                           | 21<br>(9,6) | 12 (3,6)                                           | 32 (7,6)                                  | 31 (4,9)                                           |
| Vertailu lumeeseen <sup>1</sup>               |             |                                                    |             |                                                    |                                           |                                                    |
| p-arvo <sup>2</sup>                           |             | 0,6728                                             |             | 0,0050                                             |                                           | 0,0823                                             |
| Riskisuhde <sup>3</sup>                       |             | 1,15                                               |             | 0,38                                               |                                           | 0,64                                               |
| 95 % lv                                       |             | (0,54; 2,42)                                       |             | (0,19; 0,77)                                       |                                           | (0,39; 1,05)                                       |

<sup>1</sup> Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).

<sup>2</sup> Perustuu log-rank -testiin.

<sup>3</sup> Perustuu Coxin regressiomalliin.

Ennalta määritellyssä herkkyysanalyysissä vähintään yhden arvioidun pahenemisvaiheen 52 viikon aikana kokeneiden potilaiden määrä oli pienempi nintedanibiryhmässä (1,9 % potilaista) kuin lumeryhmässä (5,7 % potilaista). Kun arvioituun pahenemisvaihetapahtumaan kulunutta aikaa analysoitiin yhdistettyjen tietojen perusteella, riskisuhteeksi saatiin 0,32 (95 % lv 0,16; 0,65; p = 0,0010).

#### Elossaoloanalyysi

INPULSIS-tutkimusten elossaolotietojen ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä kokonaiskuolleisuus 52 viikon aikana oli nintedanibiryhmässä pienempi (5,5 %) kuin lumeryhmässä (7,8 %). Kuolemaan kuluneen ajan analyysissä riskisuhteeksi saatiin 0,70 (95 % lv 0,43, 1,12; p = 0,1399). Kaikkien elossaolopäätetapahtumien (kuten hoidonaikainen kuolleisuus ja hengityselimiin liittyvä kuolleisuus) tuloksissa oli yhdenmukainen numeerinen ero nintedanibin eduksi.

**Taulukko 8: Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus 52 viikon aikana INPULSIS-1- ja INPULSIS-2 -tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat**

|                                         | INPULSIS-1 |                                           | INPULSIS-2 |                                           | INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty |                                           |
|-----------------------------------------|------------|-------------------------------------------|------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                         | Lume       | Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa | Lume       | Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa | Lume                                | Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa |
| Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä | 204        | 309                                       | 219        | 329                                       | 423                                 | 638                                       |
| Tapahtuman kokoneita potilaita, n (%)   | 13 (6,4)   | 13 (4,2)                                  | 20 (9,1)   | 22 (6,7)                                  | 33 (7,8)                            | 35 (5,5)                                  |
| Vertailu lumeeseen <sup>1</sup>         |            |                                           |            |                                           |                                     |                                           |
| p-arvo <sup>2</sup>                     |            | 0,2880                                    |            | 0,2995                                    |                                     | 0,1399                                    |
| Riskisuhde <sup>3</sup>                 |            | 0,63                                      |            | 0,74                                      |                                     | 0,70                                      |
| 95 % lv                                 |            | (0,29; 1,36)                              |            | (0,40; 1,35)                              |                                     | (0,43; 1,12)                              |

<sup>1</sup> Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).

<sup>2</sup> Perustuu log-rank -testiin.

<sup>3</sup> Perustuu Coxin regressiomalliin.

*Pitkäkestoinen nintedanibihoito idiopaattista keuhkofibroosia sairastaville potilaille (INPULSIS-ON)*

Nintedanibilla tehtyyn avoimeen jatkotutkimukseen osallistui 734 potilasta, joilla oli idiopaattinen keuhkofibroosi. Potilaat, jotka suorittivat INPULSIS-tutkimuksessa 52 viikon pituisen hoitojakson loppuun, saivat INPULSIS-ON-jatkotutkimuksessa avoimesti nintedanibihoitoa. Sekä INPULSIS- että INPULSIS-ON-tutkimuksissa mukana olleiden nintedanibihoitoa saaneiden potilaiden altistuksen keston mediaani oli 44,7 kuukautta (vaihteluväli 11,9–68,3). Eksploratiivisiin tehon päätetapahtumiin sisältyi FVC:n vuosittainen alenema 192 viikon aikana, joka oli kaikilla hoitoa saaneilla potilailla -135,1 (5,8) ml/vuosi ja yhdenmukainen vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa nintedanibihoitoa saaneilla potilailla todetun FVC:n vuosittaisen aleneman (-113,6 ml/vuosi) kanssa. Nintedanibin haittatapahtumaprofiili INPULSIS-ON-tutkimuksessa oli yhdenmukainen vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa todetun haittatapahtumaprofiilin kanssa.

*Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen toiminnanvaja (INSTAGE)*

INSTAGE-tutkimus oli monikansallinen, prospektiivinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu kliininen monikeskustutkimus, johon osallistui 24 viikon ajan idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita, joilla oli pitkälle edennyt keuhkojen toiminnanvaja (DLCO  $\leq$  35 % odotusarvosta). 136 potilasta sai nintedanibia monoterapiana. Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset osoittivat St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispisteiden laskeneen -0,77 yksiköllä viikolla 12 perustuen mukautettuun keskimääräiseen muutokseen lähtötilanteesta. Post hoc -vertailu osoitti, että näillä potilailla todettu FVC:n lasku vastasi FVC:n laskua niillä potilailla, joiden tauti ei ollut edennyt yhtä pitkälle ja jotka saivat nintedanibihoitoa vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa. Nintedanibin turvallisuus- ja siedettävyysprofiili idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen toiminnanvaja, oli yhdenmukainen vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Lisätiedot vaiheen IV INJOURNEY-tutkimuksesta, jossa tutkittaville annettiin nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja lisäksi pirfenidonia

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä on tutkittu eksploratiivisessa, avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa nintedanibia annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen lisäksi annettua pirfenidonia (jonka annos titrattiin tasolle 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattiin pelkkään nintedanibiin annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa 105 satunnaistetulla potilaalla 12 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joille kehittyi maha-suolikanavan häiritsevyyksiä lähtötilanteen ja viikon 12 välisenä aikana. Maha-suolikanavan häiritsevyydet olivat yleisiä ja molempien lääkeaineiden vakiintuneiden turvallisuusprofiilien mukaisia. Yleisimpiä häiritsevyyksiä olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, joita ilmoitettiin nintedanibin ja pirfenidonin yhdistelmää saaneilla potilailla ja pelkkää nintedanibia saaneilla potilailla.

Lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen FVC:n absoluuttisen muutoksen keskiarvo (keskivirhe) viikolla 12 oli -13,3 (17,4) ml potilailla, jotka saivat nintedanibin ja pirfenidonin yhdistelmää (n = 48) ja -40,9 (31,4) ml potilailla, jotka saivat pelkkää nintedanibia (n = 44).

*Muut krooniset, fenotyybiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)*

Nintedanibin kliinistä tehoa on tutkittu kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (INBUILD) potilailla, jotka sairastivat muita kroonisia, fenotyybiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat, joiden kliininen diagnoosi oli krooninen fibrotisoiva interstitiaalinen keuhkosairaus, valittiin, jos heillä oli rintakehän ohutleikekuvauksessa (HRCT) selkeää fibroosia (yli 10 % fibroottisia piirteitä) ja kliinisiä merkkejä etenemisestä (määritelmän mukaan FVC:n alenema  $\geq 10$  %, FVC:n alenema  $\geq 5$  % ja  $< 10$  % sekä oireiden pahenemista tai löydöksiä kuvantamistutkimuksessa, tai oireiden pahenemista ja kuvantamistutkimuksen löydösten pahenemista seulontaa edeltävien 24 kuukauden aikana). Potilaiden FVC-arvon piti olla vähintään 45 % odotusarvosta ja DLCO-arvon vähintään 30 % ja alle 80 % odotusarvosta. Potilaiden sairauden piti olla edennyt huolimatta siitä, että he olivat saaneet hoitoa, joka katsottiin asianmukaiseksi potilaan interstitiaalisen keuhkosairauden tyypissä.

Kaikkiaan 663 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai vastaavaa lumetta vähintään 52 viikon ajan. Mediaani nintedanibialtistus oli 17,4 kuukautta ja keskimääräinen nintedanibialtistus 15,6 kuukautta koko tutkimuksen aikana. Satunnaistaminen stratifioitiin HRCT-kuvauksessa todettujen, keskitetysti arvioitujen fibroosimuutosten perusteella. Tutkimukseen satunnaistettiin 412 potilasta, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa tavallisen interstitiaalisen pneumonian (UIP) kaltaisia fibroosimuutoksia, ja 251 potilasta, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa muunlaisia fibroosimuutoksia. Tässä tutkimuksessa analyysijä varten määritettiin kaksi yhtäläisesti ensisijaista populaatiota: kaikki potilaat (kokonaispopulaatio) ja potilaat, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa tavallisen interstitiaalisen pneumonian kaltaisia fibroosimuutoksia. Potilaista, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa muunlaisia fibroosimuutoksia, muodostettiin ”täydentävä” populaatio.

Ensisijainen päätetapahtuma oli nopean vitaalikapasiteetin (FVC) vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana. Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat King’s Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) -kyselyn kokonaispisteiden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 52, interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen tai kuolemaan kulunut aika 52 viikon ajanjaksolla sekä kuolemaan kulunut aika 52 viikon ajanjaksolla.

Potilaiden keskimääräinen (keskihajonta [SD], pienin-suurin) ikä oli 65,8 (9,8; 27–87) vuotta, ja heidän keskimääräinen FVC-prosenttiosuutensa odotusarvosta oli 69,0 % (15,6; 42–137). Tutkimusryhmissä taustalla olevia kliinisiä interstitiaalisen keuhkosairauden diagnooseja olivat allerginen alveoliitti (26,1 %), autoimmuunit interstitiaaliset keuhkosairaudet (25,6 %), idiopaattinen epäspesifinen interstitiaalinen pneumonia (18,9 %), luokittelematon idiopaattinen interstitiaalinen pneumonia (17,2 %) ja muut interstitiaaliset keuhkosairaudet (12,2 %).

INBUILD-tutkimusta ei suunniteltu osoittamaan eikä sillä ollut voimaa osoittaa nintedanibin hyötyjä spesifisissä diagnostisissa alaryhmissä. Interstitiaalisten keuhkosairauksien diagnooseihin perustuvissa alaryhmissä osoitettiin johdonmukaisia vaikutuksia. Nintedanibin käytöstä hyvin harvinaisia eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia sairastaville potilaille on vain vähän tietoa.

#### FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana väheni merkitsevästi 107,0 ml nintedanibia saaneilla potilailla verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin (taulukko 9), mikä vastaa 57,0 %:n suhteellista hoitovaikutusta.

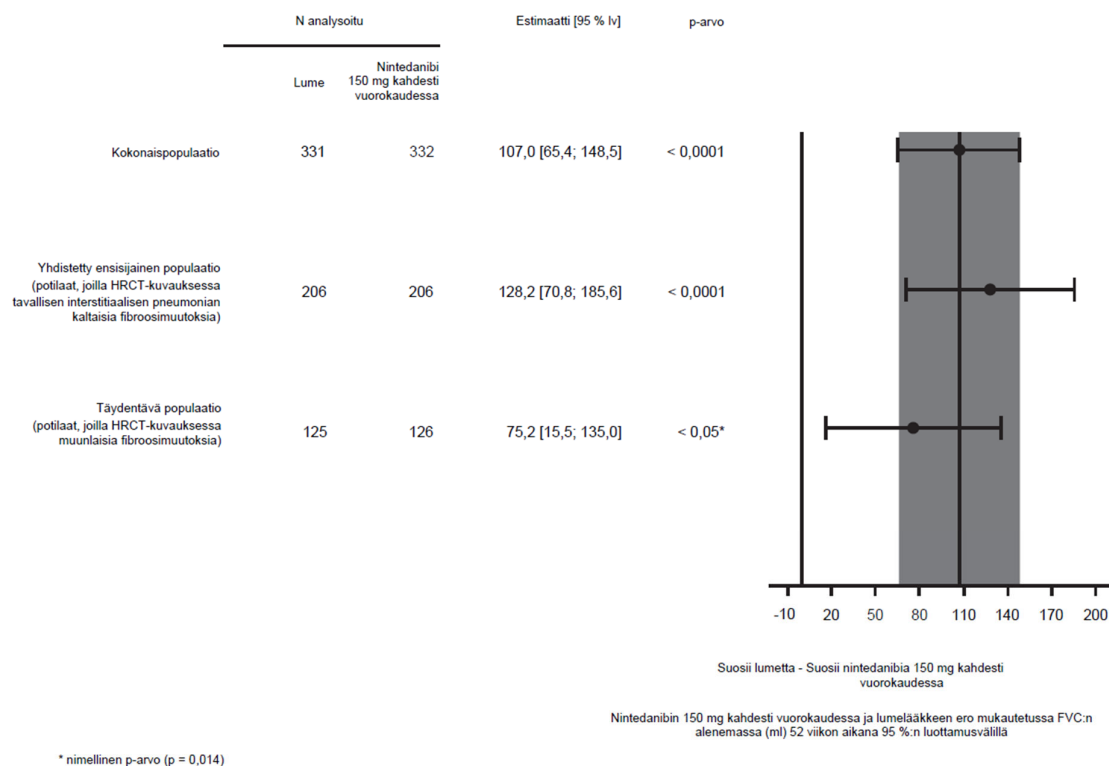
**Taulukko 9: FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana**

|                                                    | Lume          | Nintedanibi<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa |
|----------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------|
| Analysoitujen potilaiden lukumäärä                 | 331           | 332                                             |
| Alenema <sup>1</sup> (keskivirhe) 52 viikon aikana | -187,8 (14,8) | -80,8 (15,1)                                    |
| Vertailu lumeeseen                                 |               |                                                 |
| Ero <sup>1</sup>                                   |               | 107,0                                           |
| 95 % lv                                            |               | (65,4; 148,5)                                   |
| p-arvo                                             |               | < 0,0001                                        |

<sup>1</sup> Perustuu seuraaviin: satunnaiskertoimien regressio ja kiinteät kategoriset hoidon vaikutukset, HRCT-kuvauksessa todetut muutokset, kiinteät jatkuvat ajan vaikutukset, lähtötilanteen FVC [ml], mukaan lukien hoidon ja ajan sekä lähtötilanteen ja ajan yhteisvaikutus.

Samankaltaisia tuloksia saatiin siitä ensisijaisesta populaatiosta, jonka potilailla oli HRCT-kuvauksessa todettu tavallisen interstitiaalisen pneumonian kaltaisia fibroosimuutoksia. Hoitovaikutus oli yhdenmukainen myös täydentävässä populaatiossa, jonka potilailla oli HRCT-kuvauksessa todettu muunlaisia fibroosimuutoksia (yhteisvaikutuksen p-arvo 0,2268) (kuva 2).

**Kuva 2: Forest plot -kaavio FVC:n vuosittaisesta alenemasta (ml) 52 viikon aikana potilaspopulaatioissa**

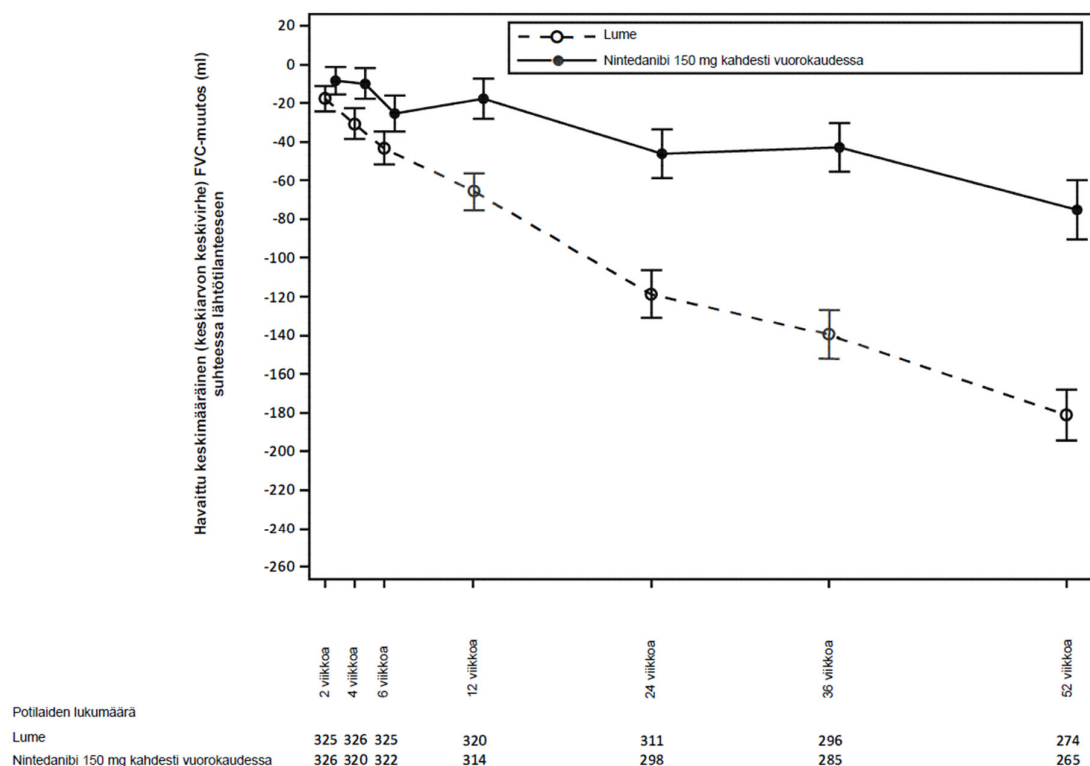


bid = kahdesti vuorokaudessa

Nintedanibin vaikutus FVC:n vuosittaisen aleneman vähenemiseen vahvistettiin kaikissa ennalta määritetyissä herkkyysanalyysissä, ja tulokset olivat yhdenmukaisia ennalta määritetyissä tehon alaryhmissä, joita olivat sukupuoli, ikäryhmä, rotu, FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta lähtötilanteessa ja alkuperäisen taustalla olevan interstitiaalisen keuhkosairauden diagnoosi ryhmissä.

Kuvassa 3 esitetään FVC:n muutoksen kehitys hoitoryhmissä lähtötilanteen jälkeen ajan mittaan.

**Kuva 3: Havaittu keskimääräinen (keskiarvon keskivirhe) FVC-muutos suhteessa lähtötilanteeseen (ml) 52 viikon aikana**



bid = kahdesti vuorokaudessa

Lisäksi nintedanibilla todettiin olevan suotuisia vaikutuksia lähtötilanteen FVC:n prosenttiosuuden (odotusarvosta) absoluuttisen muutoksen mukautettuun keskiarvoon viikolla 52. Lähtötilanteen FVC:n prosenttiosuuden (odotusarvosta) absoluuttisen muutoksen mukautettu keskiarvo oli pienempi nintedanibiryhmässä (-2,62 %) kuin lumeryhmässä (-5,86 %). Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli 3,24 (95 % lv: 2,09; 4,40, nimellinen  $p < 0,0001$ ).

#### FVC-vasteen saavuttaneiden analyysi

FVC-vasteen saavuttaneiden osuus eli niiden potilaiden osuus, joilla FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta aleni suhteellisesti enintään 5 %, oli suurempi nintedanibiryhmässä kuin lumeryhmässä. Samankaltaisia tuloksia saatiin analyyseistä, joissa raja-arvo oli 10 % (taulukko 10).

**Taulukko 10: FVC-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus 52 viikon kohdalla INBUILD-tutkimuksessa**

|                                                       | Lume       | Nintedanibi<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa |
|-------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------|
| Analysoitujen potilaiden lukumäärä                    | 331        | 332                                             |
| <b>5 %:n raja-arvo</b>                                |            |                                                 |
| FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä (%) <sup>1</sup> | 104 (31,4) | 158 (47,6)                                      |
| Vertailu lumeeseen                                    |            |                                                 |
| Ristitulosuhde <sup>2</sup>                           |            | 2,01                                            |
| 95 % lv                                               |            | (1,46; 2,76)                                    |
| Nimellinen p-arvo                                     |            | < 0,0001                                        |
| <b>10 %:n raja-arvo</b>                               |            |                                                 |
| FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä (%) <sup>1</sup> | 169 (51,1) | 197 (59,3)                                      |
| Vertailu lumeeseen                                    |            |                                                 |
| Ristitulosuhde <sup>2</sup>                           |            | 1,42                                            |
| 95 % lv                                               |            | (1,04; 1,94)                                    |
| Nimellinen p-arvo                                     |            | 0,0268                                          |

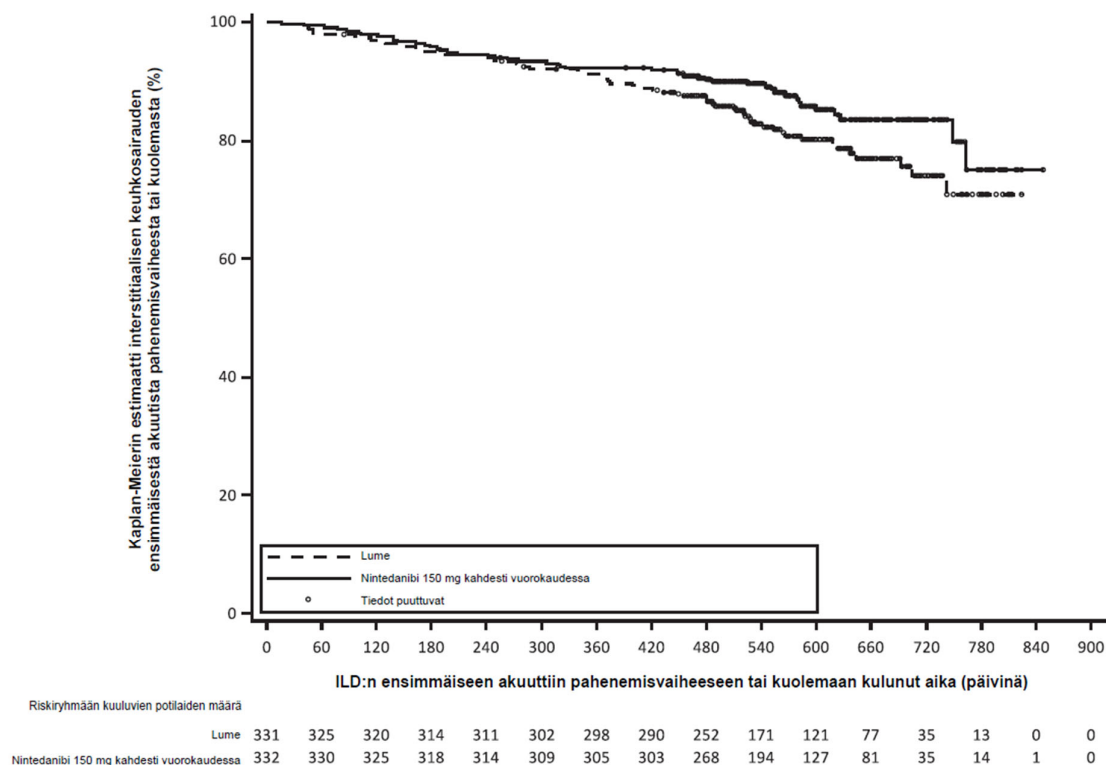
<sup>1</sup> Vasteen saavuttaneita ovat potilaat, joilla suhteellinen alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta oli raja-arvosta riippuen enintään 5 % tai enintään 10 % ja joilla FVC arvioitiin 52 viikon kohdalla (potilaat, joista puuttui tietoja viikon 52 kohdalla, katsottiin hoitoon vastaamattomiksi).

<sup>2</sup> Perustuu logistiseen regressiomalliin, jossa jatkuvana kovariaattina on FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta lähtötilanteessa ja binäärisenä kovariaattina HRCT-kuvauksessa todetut muutokset.

*Interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen tai kuolemaan kulunut aika*

Koko tutkimuksen aikana niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäinen äkillinen pahenemisvaihe, kuolema tai molemmat, oli nintedanibiryhmässä 13,9 % ja lumeryhmässä 19,6 %. Riskisuhde oli 0,67 (95 % lv: 0,46; 0,98; nimellinen p = 0,0387), mikä tarkoittaa interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäisen äkillisen pahenemisvaiheen tai kuoleman riskin pienenemistä 33 %:lla nintedanibihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna (kuva 4).

**Kuva 4:** Kaplan-Meierin kaavio interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen tai kuolemaan kuluneesta ajasta koko tutkimuksen aikana



bid = kahdesti vuorokaudessa

### Elossaoloanalyysi

Kuoleman riski oli pienempi nintedanibiryhmässä kuin lumeryhmässä. Riskisuhde oli 0,78 (95 % lv: 0,50; 1,21; nimellinen  $p = 0,2594$ ), mikä tarkoittaa kuoleman riskin pienenemistä 22 %:lla nintedanibihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna.

### Etenemiseen ( $\geq 10$ %:n absoluuttinen alenema FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta) tai kuolemaan kulunut aika

INBUILD-tutkimuksessa etenemisen ( $\geq 10$  %:n absoluuttinen alenema FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta) tai kuoleman riski oli pienempi nintedanibihoitoa saaneilla potilailla. Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi jokin tapahtuma, oli nintedanibiryhmässä 40,4 % ja lumeryhmässä 54,7 %. Riskisuhde oli 0,66 (95 % lv: 0,53; 0,83;  $p = 0,0003$ ), mikä tarkoittaa sairauden etenemisen ( $\geq 10$  %:n absoluuttinen alenema FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta) tai kuoleman riskin pienenemistä 34 %:lla nintedanibihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna.

### Elämänlaatu

K-BILD-kokonaispisteiden mukautettu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli lumeryhmässä -0,79 yksikköä ja nintedanibiryhmässä 0,55 yksikköä. Hoitoryhmien välinen ero oli 1,34 (95 % lv: -0,31; 2,98; nimellinen  $p = 0,1115$ ).

Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) -oirekyselyn hengenahdistusosion pisteiden mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli nintedanibiryhmässä 4,28 ja lumeryhmässä 7,81. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli -3,53 (95 % lv: -6,14; -0,92; nimellinen  $p = 0,0081$ ) nintedanibihoiton eduksi. L-PF-oirekyselyn yskäosion pisteiden mukautettu

keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli nintedanibiryhmässä -1,84 ja lumeryhmässä 4,25. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli -6,09 (95 % lv: -9,65; -2,53; nimellinen p = 0,0008) nintedanibihoidon eduksi.

#### *Systeemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)*

Nintedanibin kliinistä tehoa on tutkittu kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (SENSCIS) potilailla, jotka sairastivat systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta (SSc-ILD). Potilaiden SSc-ILD diagnoosi perustui systeemisen skleroosin vuoden 2013 ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) -luokittelukriteereihin ja edellisten 12 kuukauden aikana tehtyyn rintakehän ohutleikekuvaukseen (HRCT). Kaikkiaan 580 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko nintedanibi 150 mg -valmistetta kahdesti vuorokaudessa tai vastaavaa lumetta vähintään 52 viikon ajan. Näistä 576 potilasta hoidettiin. Satunnaistaminen stratifioitiin anti-topoisomeraasin vasta-ainepitoisuuden (ATA) avulla. Potilaat olivat mukana sokkoutetussa tutkimushoidossa enintään 100 viikkoa (mediaani nintedanibialtistus 15,4 kuukautta; keskimääräinen nintedanibialtistus 14,5 kuukautta).

Ensisijainen päätetapahtuma oli nopean vitaalikapasiteetin (FVC) vuosittainen alenema 52 viikon aikana. Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia olivat muunnetun Rodnan Skin Score (mRSS) -pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla ja Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla.

Kokonaispopulaatiossa 75,2 % potilaista oli naisia. Keskimääräinen (keskihajonta [SD], pienin-suurin) ikä oli 54,0 (12,2; 20–79) vuotta. Kaikkiaan 51,9 %:lla potilaista oli yleistynyt kutaaninen systeeminen skleroosi ja 48,1 %:lla oli rajoittunut kutaaninen systeeminen skleroosi. Keskimääräinen (SD) aika jonkin muun oireen kuin Raynaud'n ilmiön alkamisesta oli 3,49 (1,7) vuotta. Lähtötilanteessa 49,0 % potilaista sai vakiintunutta mykofenolaattihoitoa (46,5 % mykofenolaattimofetiilia, 1,9 % mykofenolaattinatriumia ja 0,5 % mykofenoliappoa). Potilaiden turvallisuusprofiili oli vertailukelpoinen riippumatta siitä, saivatko potilaat mykofenolaattia lähtötilanteessa vai eivät.

#### FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana väheni merkitsevästi 41,0 ml nintedanibia saavilla potilailla verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin (taulukko 11), mikä vastaa 43,8 %:n suhteellista hoitovaikutusta.

**Taulukko 11: FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana**

|                                                    | Lume         | Nintedanibi<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa |
|----------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|
| Analysoitujen potilaiden lukumäärä                 | 288          | 287                                             |
| Alenema <sup>1</sup> (keskivirhe) 52 viikon aikana | -93,3 (13,5) | -52,4 (13,8)                                    |
| Vertailu lumeeseen                                 |              |                                                 |
| Ero <sup>1</sup>                                   |              | 41,0                                            |
| 95 % lv                                            |              | (2,9; 79,0)                                     |
| p-arvo                                             |              | < 0,05                                          |

<sup>1</sup> Perustuu seuraaviin: satunnaiskertoimien regressio ja kiinteät kategoriset hoidon vaikutukset, ATA-pitoisuus, sukupuoli, kiinteät jatkuvat ajan vaikutukset, lähtötilanteen FVC [ml], ikä, pituus, mukaan lukien hoidon ja ajan sekä lähtötilanteen ja ajan yhteisvaikutukset. Satunnaisvaikutusta käytettiin potilaskohtaisen vakiotermin ja ajan kohdalla. Potilaskohtaiset virheet mallinnettiin strukturoimattomalla varianssi-kovarianssimatriisilla. Yksilöiden välinen vaihtelu mallinnettiin varianssikomponenttien varianssi-kovarianssimatriisilla.

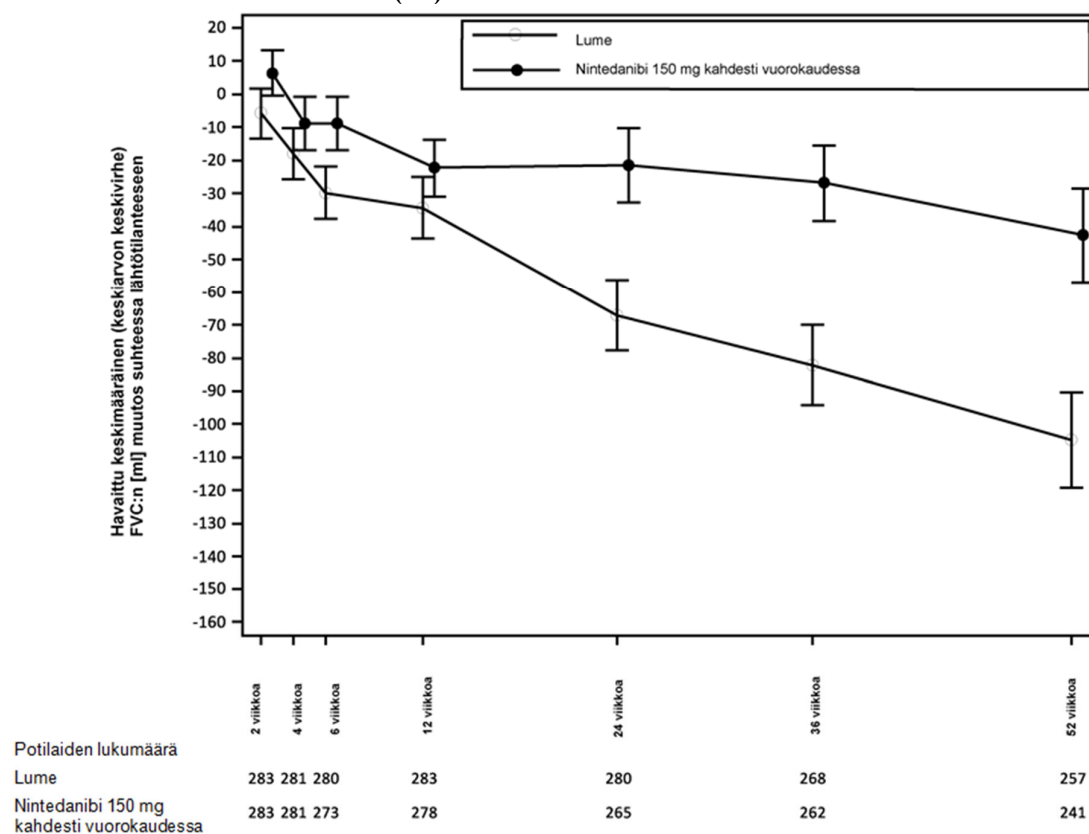
Nintedanibin vaikutus FVC:n vuosittaisen aleneman vähenemisessä oli samanlainen kaikissa ennalta määritetyissä herkkyysanalyysissä, eikä ennalta määritetyissä alaryhmissä (esim. ikä, sukupuoli ja

mykofenolaatin käyttö) havaittu mitään heterogeenisyyttä.

Samankaltaisia vaikutuksia havaittiin myös muissa keuhkotoimintaa mittaavissa päätetapahtumissa, esim. FVC:n (ml) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla (kuva 5 ja taulukko 12) ja FVC:n odotettu alenema (%) 52 viikon aikana (taulukko 13). Näistä saatiin lisänäyttöä nintedanibin systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden etenemistä hidastavista vaikutuksista. Lisäksi nintedanibiryhmässä pienemmällä määrällä potilaita absoluuttinen FVC:n alenema oli > 5 % odotusarvosta (20,6 % nintedanibiryhmässä vs. 28,5 % lumeryhmässä OR = 0,65, p = 0,0287). FVC:n suhteellinen alenema (ml) > 10 % oli vertailukelpoinen molempien ryhmien välillä (16,7 % nintedanibiryhmässä vs. 18,1 % lumeryhmässä, OR = 0,91, p = 0,6842). Viikon 52 kohdalla puuttuneille FVC-arvoille annettiin näissä analyyseissa potilaan huonointa hoidon aikaista arvoa vastaava arvo.

Enintään 100 viikolta kerättyjen tietojen (hoidon pisin mahdollinen kesto SENSICIS-tutkimuksessa) eksploratiivinen analyysi viittasi siihen, että nintedanibin hoidon aikainen vaikutus systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden etenemisen hidastamiseen jatkui yli 52 viikon ajan.

**Kuva 5:** Havaittu keskimääräinen (keskiarvon keskivirhe) FVC-muutos suhteessa lähtötilanteeseen (ml) 52 viikon aikana



bid = kahdesti vuorokaudessa

**Taulukko 12: FVC:n (ml) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla**

|                                                                                | Lume            | Nintedanibi<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|
| Analysoitujen potilaiden lukumäärä                                             | 288             | 288                                             |
| Keskiarvo (SD) lähtötilanteessa                                                | 2 541,0 (815,5) | 2 458,5 (735,9)                                 |
| Keskimääräinen <sup>1</sup> (SE) muutos<br>lähtötilanteesta viikon 52 kohdalla | -101,0 (13,6)   | -54,6 (13,9)                                    |
| Vertailu lumeeseen                                                             |                 |                                                 |
| Keskiarvo <sup>1</sup>                                                         |                 | 46,4                                            |
| 95 % lv                                                                        |                 | (8,1; 84,7)                                     |
| p-arvo                                                                         |                 | < 0,05                                          |

<sup>1</sup> Perustuu toistomittausten sekamalliin (MMRM) ja seuraaviin kiinteisiin kategorisiin vaikutuksiin: ATA-pitoisuus, käynti, hoidon ja käynnin yhteisvaikutus, lähtötilanteen ja käynnin yhteisvaikutus, ikä, sukupuoli ja pituus. Käynti oli toistomittausmuuttuja. Potilaskohtaiset virheet mallinnettiin strukturoimattomalla varianssi-kovarianssirakenteella. Mukautettu keskiarvo perustui mallin kaikkiin analysoituihin potilaisiin (ei pelkästään potilaisiin, joilla oli lähtötilanne ja mittaustulos 52 viikon kohdalla).

**Taulukko 13: FVC:n vuotuinen alenema (% odotusarvosta) 52 viikon aikana**

|                                            | Lume       | Nintedanibi<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa |
|--------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------|
| Analysoitujen potilaiden lukumäärä         | 288        | 287                                             |
| Alenema <sup>1</sup> (SE) 52 viikon aikana | -2,6 (0,4) | -1,4 (0,4)                                      |
| Vertailu lumeeseen                         |            |                                                 |
| Ero <sup>1</sup>                           |            | 1,15                                            |
| 95 % lv                                    |            | (0,09; 2,21)                                    |
| p-arvo                                     |            | < 0,05                                          |

<sup>1</sup> Perustuu seuraaviin: satunnaiskertoimien regressio ja kiinteät kategoriset hoidon vaikutukset, ATA-pitoisuus, ajan kiinteät jatkuvat vaikutukset, lähtötilanteen FVC [% oletusarvosta], mukaan lukien hoidon ja ajan sekä lähtötilanteen ja ajan yhteisvaikutukset. Satunnaisvaikutusta käytettiin potilaskohtaisen vakiotermin ja ajan kohdalla. Potilaskohtaiset virheet mallinnettiin strukturoimattomalla varianssi-kovarianssimatriisilla. Yksilöidenvälinen vaihtelu mallinnettiin varianssikomponenttien varianssi-kovarianssimatriisilla.

#### mRSS-pistemäärän (muunnettu Rodnan Skin Score) muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

mRSS:n mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli vertailukelpoinen nintedanibiryhmän [-2,17 (95 % lv -2,69; -1,65)] ja lumeryhmän [-1,96 (95 % lv -2,48; -1,45)] välillä. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli -0,21 (95 % lv -0,94; 0,53; p = 0,5785).

#### SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) -kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

SGRQ-kokonaispisteiden mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli vertailukelpoinen nintedanibiryhmän [0,81 (95 % lv -0,92; 2,55)] ja lumeryhmän [-0,88 (95 % lv -2,58; 0,82)] välillä. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli 1,69 (95 % lv -0,73; 4,12; p = 0,1711).

#### Elossaoloanalyysi

Kuolleisuus nintedanibiryhmän (N = 10; 3,5 %) ja lumeryhmän (N = 9; 3,1 %) välillä oli vertailukelpoinen koko tutkimuksen ajan. Kuolemaan kuluneen ajan analyysissä riskisuhteeksi saatiin 1,16 (95 % lv 0,47; 2,84; p = 0,7535).

## QT-aika

QT/QTc-tulokset kirjattiin munuaissyöpöpotilailla toteutetussa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa QTcF-aika ei pidentynyt, kun potilaille annettiin nintedanibia suun kautta 200 mg:n kerta-annoksena tai toistuvina 200 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan.

## Pediatriset potilaat

*Kliinisesti merkittävät, etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD) ja interstitiaaliseen keuhkosairauteen liittyvä systeeminen skleroosi (SSc-ILD) 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla*

Nintedanibin kliinistä turvallisuutta ja tehoa 6–17 vuoden ikäisillä, kliinisesti merkittäviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia (ILD) sairastavilla lapsilla ja nuorilla on tutkittu eksploratorisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (InPedILD 1199-0337).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko nintedanibia kahdesti vuorokaudessa (annokset mukautettiin painon mukaan käyttäen myös 25 mg:n kapseleita) tai vastaavaa lumetta 24 viikon ajan, mitä seurasi pituudeltaan vaihteleva avoin nintedanibihoitojakso. Standardihoidon käyttö sallittiin, mikäli hoitava lääkäri katsoi sen kliinisesti aiheelliseksi.

InPedILD-tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida annosaltistusta ja nintedanibin turvallisuutta lapsilla ja nuorilla, joilla oli kliinisesti merkittäviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia (ILD). Tehon arviointi oli vain toissijainen tavoite.

InPedILD-tutkimukseen otettiin 6–17-vuotiaita lapsia ja nuoria, joilla oli kliinisesti merkittävä fibrotisoiva interstitiaalinen keuhkosairaus ja joiden FVC oli vähintään 25 % odotusarvosta. Potilaiden sairaus luokiteltiin fibrotisoivaksi interstitiaalseksi keuhkosairaudeksi kahdessa rintakehän ohutleikekuvauksessa (joista toinen oli tehty edellisten 12 kuukauden aikana) todetun fibroosin perusteella tai keuhkobiopsiassa ja yhdessä edellisten 12 kuukauden aikana tehdyssä rintakehän ohutleikekuvauksessa todetun fibroosin perusteella.

Kliinisesti merkittävä tauti määriteltiin Fan-pistearvoksi  $\geq 3$  tai dokumentoiduksi näytöksi taudin kliinisestä etenemisestä minkä tahansa ajanjakson aikana. Näyttö taudin kliinisestä etenemisestä perustui FVC-arvon suhteelliseen laskuun tasolta  $\geq 10$  % odotusarvosta, FVC-arvon suhteelliseen laskuun 5–10 %:lla odotusarvosta ja oireiden pahenemiseen, pahenevaan fibroosiin rintakehän ohutleikekuvauksessa tai muihin etenevästä keuhkofibroosista johtuvan kliinisen pahenemisen mittareihin (esim. lisääntynyt hapen tarve, vähentynyt diffuusiokapasiteetti), vaikka tämä ei ollutkaan vaatimus tutkimukseenotolle potilaille, joiden Fan-pistearvo oli  $\geq 3$ .

Kaikkiaan 39 potilasta satunnaistettiin (61,5 % tyttöjä). Lähtötilanteen ominaisuudet:

- ikä 6–11 vuotta: 12 potilasta, ikä 12–17 vuotta: 27 potilasta. Keskimääräinen ikä [keskihajonta (SD)] oli 12,6 (3,3) vuotta.
- Keskimääräinen (SD) paino oli 42,2 kg (17,8 kg); ikä 6–11 vuotta: 26,6 kg (10,4 kg), ikä 12–17 vuotta: 49,1 kg (16,0 kg).
- Lähtötilanteessa yleinen iänmukainen BMI-Z -arvo (standardoitu pistemäärä) (SD) oli keskimäärin -0,6 (1,8).
- Yleinen FVC-Z -arvon (SD) keskiarvo -3,5 (1,9).

Tutkimukseen otettujen potilaiden yleisimpiä taustalla olevia yksittäisiä interstitiaalisen keuhkosairauden diagnooseja olivat:

- surfaktantiproteiinien puutos (nintedanibi: 26,9 %, lumelääke: 38,5 %)
- systeeminen skleroosi (nintedanibi: 15,4 %, lumelääke: 23,1 %)
- toksinen / säteilyn aiheuttama / lääkkeen aiheuttama pneumoniitti (nintedanibi: 11,5 %, lumelääke: 7,7 %)

- yliherkkyydestä johtuvaa kroonista pneumoniittia ilmoitettiin 2 tutkittavalla (nintedanibi: 7,7 %).
- muita taustalla olevia interstitiaalisen keuhkosairauden diagnooseja, joita kutakin raportoitiin yhdellä potilaalla, olivat:
  - hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeinen fibroosi
  - lastenreuma
  - juveniili idiopaattinen artriitti
  - dermatomyosiitti (DM)
  - deskvamatiivinen interstitiaalinen pneumoniitti
  - H1N1-influenssa
  - epäselvä (krooninen diffuusi keuhkosairaus)
  - COPA-oireyhtymä
  - COPA-geenin mutaatio
  - määrittelemätön sidekudossairaus
  - infektion jälkeinen ahtauttava bronkioliitti
  - määrittelemätön interstitiaalinen keuhkosairaus
  - idiopaattinen
  - pistoon liittyvä vaskulopatia.

Ensisijaisen päätetapahtuman tuloksia olivat:

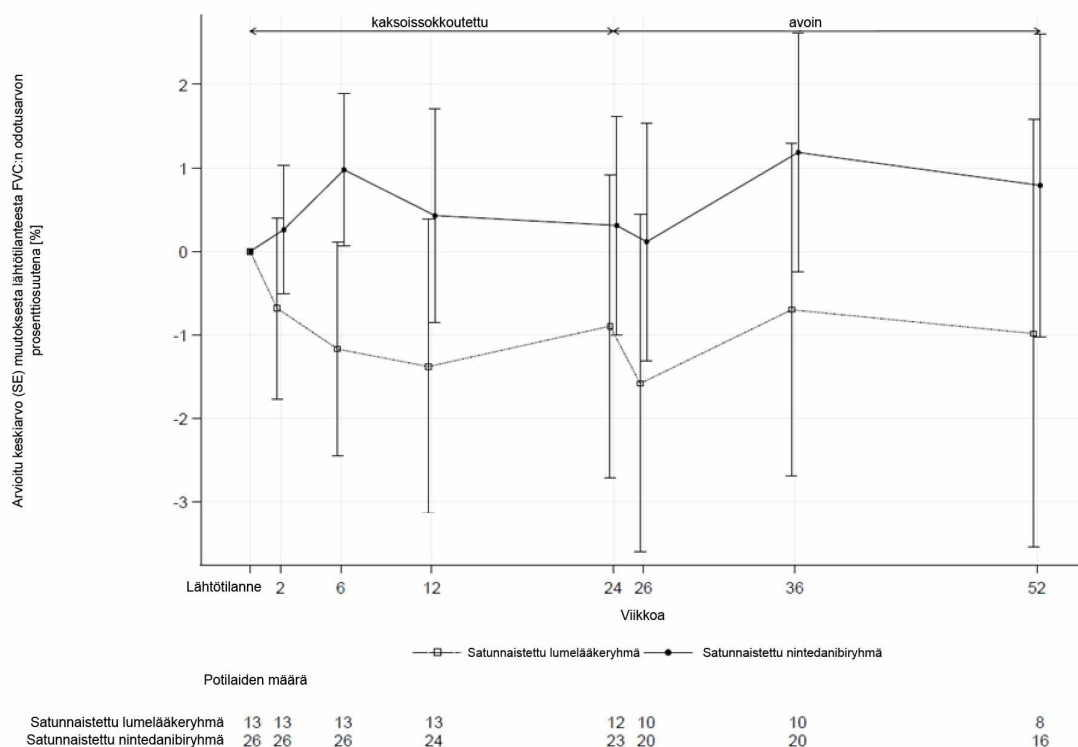
- **Nintedanibialtistus:**
  - $AUC_{\tau,ss}$ -arvona kuvattu nintedanibialtistus vakaassa tilassa otettujen näytteiden perusteella oli suurin piirtein samaa luokkaa lapsilla ja nuorilla ja verrattavissa aikuisilla todettuun  $AUC_{\tau,ss}$ -arvoon (ks. kohta 5.2).
- **Hoidon aikana ilmenneet häiritsevät tapahtumat (viikko 24):**
  - Nintedanibiryhmä: 84,6 % potilaista (ikä 6–11 vuotta: 75,0 %, ikä 12–17 vuotta: 88,9 %)
  - Lumeryhmä: 84,6 % potilaista (ikä 6–11 vuotta: 100,0 %, ikä 12–17 vuotta: 77,8 %)

Nopean vitaalikapasiteetin (FVC) (prosenttiosuus odotusarvosta) muutos lähtötilanteesta arvioitiin toissijaisena tehon päätetapahtumana. Tulokset (kuva 6):

- **Viikko 24:**
  - Nintedanibiryhmä: mukautettu keskimääräinen muutos = 0,31 (95 % lv: -2,36; 2,98)
  - Lumeryhmä: mukautettu keskimääräinen muutos = -0,89 (95 % lv: -4,61; 2,82)
  - Ero FVC % -arvon odotusarvosta 1,21 (95 % lv: -3,40; 5,81) nintedanibin eduksi
- **Viikko 52:**
  - Satunnaistettu nintedanibiryhmä: mukautettu keskimääräinen muutos = 0,79 (95 % lv: -2,95; 4,53)
  - Satunnaistettu lumeryhmä: mukautettu keskimääräinen muutos = -0,98 (95 % lv: -6,26; 4,30)

Pediatrisilla potilailla todettiin suurta vaihtelua nintedanibihoidolla saavutetuissa vasteissa FVC:n (prosenttiosuus odotusarvosta) päätetapahtumassa ja useissa muissa eksploratorisissa tehon päätetapahtumissa.

**Kuva 6: Absoluuttisen muutoksen mukautettu keskiarvo (SE) FVC:n odotusarvosta lasketun prosenttiosuuden muutoksesta lähtötilanteen ja viikon 52 välillä – hoidetut potilaat\***



\* 24 hoitoviikon jälkeen kaikki potilaat saivat avoimesti nintedanibia.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset nintedanibia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä idiopaattisen keuhkofibroosin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset nintedanibia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien hoidossa alle 6 vuoden ikäisillä pediatriassa potilailla (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Nintedanibin enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin noin 2–4 tuntia suun kautta tapahtuneen pehmeän liivatekapselin annon jälkeen, kun potilas oli aterioinut (vaihteluväli 0,5–8 tuntia). 100 mg:n annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli terveillä vapaaehtoisilla 4,69 % (90 % lv: 3,615–6,078). Imeytymistä ja biologista hyötyosuutta heikentävät kuljettajaproteiinien vaikutukset ja merkittävä ensikierron metabolia. Nintedanibialtistus suureni suhteessa annokseen annosalueella 50–450 mg kerran vuorokaudessa ja 150–300 mg kahdesti vuorokaudessa. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin viimeistään viikon kuluessa annostelusta.

Aterian jälkeen nintedanibialtistus lisääntyi noin 20 % paasto-olosuhteissa suoritettuun annosteluun verrattuna (lv: 95,3–152,5 %) ja imeytyminen hidastui ( $t_{\max}$ -ajan mediaani paasto-olosuhteissa: 2,00 h; aterian jälkeen: 3,98 h).

*In vitro* -tutkimuksessa nintedanibikapselien sekoittaminen pieneen määrään omenasosetta tai suklaavanukasta enintään 15 minuutin ajaksi ei vaikuttanut farmaseuttiseen laatuun. Pidempiaikaisen pehmeälle ruoalle altistumisen todettiin aiheuttavan kapselien turpoamista ja epämuotoisuutta veden imeytyessä kapselin liivatekuoreen. Siksi kapselien ottaminen pehmeän ruoan kanssa ei oletettavasti muuta kliinistä vaikutusta, kun ne otetaan välittömästi.

Nintedanibin biologisen hyötyosuuden kerta-annostutkimuksessa terveille aikuisille miestutkittaville annettiin joko yksi 100 mg:n pehmeä liivatekapseli tai neljä 25 mg:n pehmeää liivatekapselia ja molemmissa hoidoissa biologinen hyötyosuus oli samanlainen.

### Jakautuminen

Nintedanibin jakautumiskinetiikka on vähintään kaksivaiheinen. Laskimoon annetun infuusion jälkeen havaittiin suuri jakautumistilavuus ( $V_{ss}$ : 1 050 l, 45,0 % gCV).

Nintedanibi sitoutui voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*; sitoutunut fraktio oli 97,8 %. Seerumin albumiinia pidetään merkittävimpana sitoutumisproteiinina. Nintedanibi jakautuu ensisijaisesti plasmaan. Suhdeluku veren ja plasman välillä on 0,869.

### Biotransformaatio

Nintedanibin pääasiallinen metabolinen reaktio on esteraasin aiheuttama hydrolyysi, jonka seurauksena muodostuu vapaa happo-osa BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronidoiduu edelleen uridiini-5'-difosfoglukuronyyli transferaasi (UGT) -entsyymien UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ja UGT 1A10 avulla BIBF 1202 -glukuronidiksi.

Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti, ja CYP 3A4 on tärkein vaikuttava entsyymi. Tärkeintä CYP-riippuvaista metaboliittia ei havaittu ihmisen plasmassa ADME-tutkimuksessa. *In vitro* CYP-riippuvaisen metabolian osuus oli noin 5 % ja esteraasin noin 25 %. Nintedanibi, BIBF 1202 ja BIBF 1202 -glukuronidi eivät myöskään prekliinisissä tutkimuksissa estäneet tai indusoineet CYP-entsyymejä. Yhteisvaikutukset nintedanibin ja CYP:n substraattien, CYP:n estäjien ja CYP:n indusoidijien välillä ovat siksi epätodennäköisiä.

### Eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma oli laskimoon annetun infuusion jälkeen korkea (puhdistuma: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Muuttumatonta vaikuttavaa ainetta erittyi virtsaan 48 tunnin aikana noin 0,05 % annoksesta (31,5 % gCV) suun kautta tapahtuneen annon ja noin 1,4 % annoksesta (24,2 % gCV) laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. Munuaispuhdistuma oli 20 ml/min (32,6 % gCV). Pääosa suun kautta annetun [ $^{14}$ C]-nintedanibin radioaktiivisuudesta eliminoitui ulosteeseen/sappeen (93,4 % annoksesta, 2,61 % gCV). Munuaisten kautta tapahtuvan erittymisen osuus kokonaispuhdistumasta oli vähäinen (0,649 % annoksesta, 26,3 % gCV). Lääkeaineen katsottiin erittyneen täydellisesti (yli 90 %) neljän päivän kuluttua annostelusta. Nintedanibin terminaalinen puoliintumisaika oli 10–15 tuntia (gCV-% noin 50 %).

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Nintedanibin farmakokinetiikan voidaan katsoa olevan lineaarinen ajan suhteen (eli kerta-annoksen tiedot voidaan ekstrapoloida toistuvia annoksia koskeviksi). Kumulaatio toistuvien antokertojen yhteydessä oli 1,04-kertainen ( $C_{max}$ ) ja 1,38-kertainen ( $AUC_{\tau}$ ). Nintedanibin jäännöspitoisuudet pysyivät vakaina yli vuoden ajan.

### Kuljetus

Nintedanibi on P-gp:n substraatti. Tiedot nintedanibin mahdollisista yhteisvaikutuksista tämän kuljettajaproteiinin kanssa, ks. kohta 4.5. On osoitettu, että nintedanibi ei ole OATP-1B1:n, OATP-1B3:n, OATP-2B1:n, OCT-2:n tai MRP-2:n substraatti tai estäjä *in vitro*. Nintedanibi ei

myöskään ole BCRP:n substraatti. Lääkkeellä oli vain heikko OCT-1:tä, BCRP:tä ja P-gp:tä estävä vaikutus *in vitro*, ja tällä katsotaan olevan vain vähäistä kliinistä merkitystä. Sama koskee nintedanibin toimintaa OCT-1:n substraattina.

### Populaatiofarmakokineettinen analyysi erityisryhmissä

Nintedanibin farmakokineettiset ominaisuudet olivat samankaltaisia terveillä vapaaehtoisilla, idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, muita kroonisia, fenotyyptään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia sairastavilla potilailla, systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta sairastavilla potilailla ja syöpäpotilailla. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla ja ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla (n = 1 191) toteutetun populaatiofarmakokineettisen analyysin ja deskriptiivisten tutkimusten tulosten perusteella sukupuoli (kehonpainon mukaan korjattuna), lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman mukaan arvioituna), alkoholin kulutus tai P-gp-genotyyppi eivät vaikuttaneet nintedanibialtistukseen.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit antoivat viitteitä iän, kehonpainon ja etnisen taustan kohtalaisista vaikutuksista nintedanibialtistukseen (ks. alla). Altistuksen suuren potilaskohtaisen vaihtelun perusteella kohtalaisia vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä (ks. kohta 4.4).

#### *Ikä*

Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa ikään.  $AUC_{T,ss}$  pieneni 45-vuotiaalla potilaalla 16 % ja kasvoi 76-vuotiaalla potilaalla 13 % verrattuna mediaani-ikäiseen, 62-vuotiaaseen potilaaseen. Ikähaarukka oli analyysissä 29–85 vuotta; noin 5 % populaatiosta oli yli 75-vuotiaita. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella 75-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla havaittiin noin 20–25 % korkeampi nintedanibialtistus kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

#### *Pediatriset potilaat*

InPedILD-tutkimuksesta (1199-0337) saatujen farmakokineettisten tietojen analyysin perusteella nintedanibin ottaminen suun kautta painoon perustuvan annosalgoritmin mukaan johti altistukseen, joka oli aikuispotilailla todettujen raja-arvojen sisällä. Todetut altistuksen geometriset  $AUC_{T,ss}$ -keskiarvot (geometrinen vaihtelukerroin) olivat 175 ng/ml·h (85,1 %) 10:llä 6–11-vuotiaalla potilaalla ja 167 ng/ml·h (83,6 %) 23:lla 12–17-vuotiaalla potilaalla.

InPedILD-tutkimuksen tietojen altistus-vasteanalyysissä ilmeni altistuksen ja FVC:n prosenttiosuuden (odotusarvosta) sekä FVC:n Z-arvon välinen Emax-tyyppinen suhde, jota aikuistutkimuksissa saatu tieto tuki. FVC:n prosenttiosuudelle (odotusarvosta) EC50 oli 4,4 ng/ml (suhteellinen keskivirhe: 28,6 %) ja FVC:n Z-arvolle EC50 oli 5,0 ng/ml (suhteellinen keskivirhe: 75,3 %).

Nintedanibin käyttöä ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on maksan vajaatoiminta. Lapsilla ja nuorilla, joilla on fibrotisoiva ILD ja lievä maksan vajaatoiminta (Child Pugh -luokka A), populaatiofarmakokineettinen mallinnus osoittaa, että suositellut annospienennykset (ks. kohta 4.2) johtaisivat altistukseen, joka vastaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child Pugh -luokka A) sairastavien aikuispotilaiden nintedanibialtistusta, kun heille annetaan vastaava suositellusti pienennetty annos.

#### *Kehonpaino*

Kehonpainon ja nintedanibialtistuksen välillä havaittiin käänteinen korrelaatio.  $AUC_{T,ss}$  kasvoi 50 kg:n painoisella potilaalla 25 % (5. persentiili) ja pieneni 100 kg:n painoisella potilaalla 19 % (95. persentiili) verrattuna mediaania edustavaan, 71,5 kg:n painoiseen potilaaseen.

#### *Etninen tausta*

Nintedanibin keskialtistus väestössä oli 33–50 % korkeampi kiinalaisilla, taiwanilaisilla ja intialaisilla potilailla, 16 % korkeampi japanilaisilla potilailla ja 16–22 % matalampi korealaisilla potilailla

suhteessa valkoihoisiin (kehonpainon mukaan korjattuna). Mustaihoisten potilaiden osalta tutkimustietoa oli hyvin rajoitetusti, mutta tulokset olivat samaa luokkaa kuin valkoihoisilla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Erityisessä vaiheen I kerta-annostutkimuksessa nintedanibialtistus oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkittavilla  $C_{\max}$ - ja AUC-arvon perusteella 2,2-kertainen terveisiin henkilöihin verrattuna (Child Pugh A; 90 % lv  $C_{\max}$ -arvolle 1,3–3,7 ja AUC-arvolle 1,2–3,8). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkittavilla (Child Pugh B) altistus oli  $C_{\max}$ -arvon perusteella 7,6-kertainen (90 % lv 4,4–13,2) ja AUC-arvon perusteella 8,7-kertainen (90 % lv 5,7–13,1) terveisiin vapaaehtoisiin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child Pugh C) ei ole tutkittu.

#### *Samanaikainen pirfenidonihoito*

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla. Ryhmän 1 potilaat saivat 150 mg:n kerta-annoksen nintedanibia ennen pirfenidoniannoksen titraamista vakaassa tilassa tasolle 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja myös sen jälkeen (hoitoa saaneiden potilaiden  $n = 20$ ). Ryhmän 2 potilaat saivat vakaassa tilassa 801 mg pirfenidonia kolme kertaa vuorokaudessa, ja heille tehtiin farmakokineettinen profilointi ennen vähintään 7 vuorokautta kestänyttä samanaikaista hoitoa nintedanibilla annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa sekä myös sen jälkeen (hoitoa saaneiden potilaiden  $n = 17$ ).

Ryhmässä 1 mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 % lv) olivat nintedanibin  $C_{\max}$ -arvolle 93 % (57–151 %) ja  $AUC_{0-tz}$ -arvolle 96 % (70–131 %) (yksilöiden välisen vertailun  $n = 12$ ). Ryhmässä 2 mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 % lv) olivat pirfenidonin  $C_{\max,ss}$ -arvolle 97 % (86–110 %) ja  $AUC_{\tau,ss}$ -arvolle 95 % (86–106 %) (yksilöiden välisen vertailun  $n = 12$ ).

Näistä tuloksista ei saatu näyttöä siitä, että nintedanibin ja pirfenidonin välillä olisi mitään oleellisia farmakokineettisiä lääketyhteisvaikutuksia, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

#### *Samanaikainen bosentaanihoito*

Nintedanibin ja bosentaanin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla. Tutkittavat saivat 150 mg:n kerta-annoksen nintedanibia ennen bosentaanin 125 mg toistuvan annoksen saamista ja sen jälkeen. Bosentaani annettiin kahdesti vuorokaudessa vakaassa tilassa. Mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 % lv) olivat nintedanibin  $C_{\max}$ -arvolle 103 % (86–124 %) ja  $AUC_{0-tz}$ -arvolle 99 % (91–107 %) ( $n = 13$ ), mikä osoittaa, että nintedanibin ja bosentaanin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut nintedanibin farmakokinetiikkaan.

#### *Samanaikainen suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö*

Asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta sairastaville naispotilaille annettiin yhtenä kerta-annoksena 30 mikrog etinyyliestradiolia ja 150 mikrog levonorgestreeliä ennen kahdesti vuorokaudessa annettavaa 150 mg:n nintedanibiannosta ja sen jälkeen vähintään 10 vuorokauden ajan. Mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 % lv) olivat etinyyliestradiolille 117 % (108–127 %;  $C_{\max}$ ) ja 101 % (93–111 %;  $AUC_{0-tz}$ ) sekä levonorgestreelille 101 % (90–113 %;  $C_{\max}$ ) ja 96 % (91–102 %;  $AUC_{0-tz}$ ) ( $n = 15$ ), mikä osoittaa, että nintedanibin samanaikainen käyttö ei vaikuta oleellisesti etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuksiin plasmassa.

## *Altistus-vastesuhde*

Altistus-vasteanalyysit potilailla, jotka sairastivat idiopaattista keuhkofibroosia tai muita kroonisia, fenotyybiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia, viittasivat heikkoon suhteeseen plasman nintedanibialtistuksen ja ALAT- ja/tai ASAT-arvojen kohoamisen välillä. Todellinen annettu annos saattaa ennustaa minkä tahansa asteisen ripulin kehittymisriskiä paremmin, vaikka plasman lääkeainealtistusta riskiä määrittävänä tekijänä ei voitukaan sulkea pois (ks. kohta 4.4). Tiedot pediatristen potilaiden altistus-vasteanalyysistä, ks. pediatristen potilaiden alakohta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Yleinen toksikologia

Kerta-annosten toksisuustutkimuksissa rotilla ja hiirillä nintedanibin havaittiin aiheuttavan vähäistä akuuttia toksisuutta. Toistuvien annosten toksikologiaa koskevissa tutkimuksissa nuorilla rotilla havaittiin jatkuvasti ja nopeasti kasvavien etuhampaiden (mutta ei väli- eikä poskihampaiden) kiilteen ja hampaslun pysyviä muutoksia. Lisäksi todettiin epifyysilevyjen paksuuntumista luiden kasvuvaiheissa, ja nämä muutokset korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Nämä muutokset tunnetaan muiden VEGFR-2:n estäjien perusteella, ja niiden voidaan katsoa olevan luokkavaikutuksia.

Muilla kuin jyrsijöillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin ripulia ja oksentelua yhdessä vähentyneen ruoankulutuksen ja kehonpainon laskun kanssa.

Maksaentsyymiarvojen kohoamisen merkkejä ei havaittu rotilla, koirilla eikä makakiapinoilla. Lievää maksaentsyymiarvojen kohoamista, joka ei johtunut vakavista haittavaikutuksista kuten ripulista, havaittiin ainoastaan reesusapinoilla.

#### Lisääntymistoksisuus

Rotilla havaittiin alkio- ja sikiökuolemia ja teratogeenisuutta, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen altistus suurimmalla suositusannoksella ( $150 \text{ mg} \times 2$ ). Aksiaalisen luuston ja suurten valtimoiden kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia havaittiin myös subterapeuttisilla altistustasoilla.

Kaniineilla havaittiin alkio- ja sikiökuolemia ja teratogeenisuutta, kun altistus oli noin kolme kertaa suurempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella aiheutuva altistus. Alkio- ja sikiöaikaisessa aksiaalisen luuston ja sydämen kehityksessä havaittiin epäselviä vaikutuksia jo silloin, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella ( $150 \text{ mg} \times 2$ ) aiheutuva altistus.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa rotilla havaittiin pre- ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella aiheutuva altistus.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa arvioitiin urosten hedelmällisyyttä ja alkionkehitystä varhaisvaiheesta implantaatioon, ei havaittu urosten sukuelimiin eikä urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

Rotilla pieniä määriä radioleimattua nintedanibia ja/tai sen metaboliitteja erittyi maitoon ( $\leq 0,5 \%$  annetusta annoksesta).

Kaksivuotisessa hiirillä ja rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei saatu näyttöä nintedanibin karsinogeenisuudesta.

Genotoksisuustutkimuksissa nintedanibin ei havaittu olevan mutageeninen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Keskipitkäketjuiset triglyseridit  
Lauroyylimakrogoliglyseridit  
Soijalesitiini (E322)

#### Kapselin kuori

Liivate  
Glyseroli (E422)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

#### Musta painatus

Shellakka  
Musta rautaoksidi (E172)  
Ammoniumhydroksidi  
Propyleeniglykoli (E1520)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Yksittäispakatut alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät  $30 \times 1$  ja  $60 \times 1$  pehmeää kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Jos kädet joutuvat kosketuksiin kapselin sisällön kanssa, ne on pestävä välittömästi runsaalla vedellä (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Viatri Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart

Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanti

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Nintedanib Viatris 100 mg pehmeät kapselit

EU/1/25/1959/001  
EU/1/25/1959/002

Nintedanib Viatris 150 mg pehmeät kapselit

EU/1/25/1959/003  
EU/1/25/1959/004

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Viatrix Germany GmbH,  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg v. d. Hohe  
Saksa

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.  
Mylan utca 1  
Komarom  
2900, Unkari

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### Kotelo

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nintedanib Viatris 100 mg pehmeät kapselit  
nintedanibi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa nintedanibia.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pehmeät kapselit

30 × 1 pehmeää kapselia

60 × 1 pehmeää kapselia

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

#### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/25/1959/001 (30 x 1 kapselia)  
EU/1/25/1959/002 (60 x 1 kapselia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nintedanib Viartis 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Yksittäispakattu läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nintedanib Viatris 100 mg pehmeät kapselit  
nintedanibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Viatris Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nintedanib Viatris 150 mg pehmeät kapselit  
nintedanibi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa nintedanibia.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pehmeät kapselit

30 × 1 pehmeää kapselia

60 × 1 pehmeää kapselia

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/25/1959/003 (30 x 1 kapselia)  
EU/1/25/1959/004 (60 x 1 kapselia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nintedanib Viartis 150 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Yksittäispakattu läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nintedanib Viatris 150 mg pehmeät kapselit  
nintedanibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Viatris Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Nintedanib Viatris 100 mg pehmeät kapselit** **Nintedanib Viatris 150 mg pehmeät kapselit** nintedanibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Nintedanib Viatris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nintedanib Viatris -valmistetta
3. Miten Nintedanib Viatris -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nintedanib Viatris -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Nintedanib Viatris on ja mihin sitä käytetään**

Nintedanib Viatris sisältää nintedanibi-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu tyrosiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään, ja sitä käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

##### Aikuisten idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)

Idiopaattinen keuhkofibroosi on sairaus, jossa keuhkokudos paksuntuu, jäykistyy ja arpeutuu ajan myötä. Arpeutuminen heikentää tällöin keuhkojen kykyä siirtää happea verenkiertoon, ja syvään hengittäminen vaikeutuu. Nintedanib Viatris auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

##### Aikuisten muut krooniset, fenotyybiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)

Idiopaattisen keuhkofibroosin lisäksi on muitakin tiloja, joissa keuhkokudos paksuntuu, jäykistyy ja arpeutuu ajan myötä (keuhkofibroosi) ja tila pahenee vähitellen (etenevä fenotyyppi). Tällaisia tiloja ovat esimerkiksi allerginen alveoliitti, autoimmuunit interstitiaaliset keuhkosairaudet (esim. nivelreumaan liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus), idiopaattinen epäspesifinen interstitiaalinen keuhkkokuume, luokittelematon idiopaattinen interstitiaalinen keuhkkokuume sekä muut interstitiaaliset keuhkosairaudet. Nintedanib Viatris auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

##### 6–17-vuotiaiden lasten ja nuorten kliinisesti merkittävät etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)

Keuhkofibroosia voi esiintyä potilailla, joilla on lapsuusajan interstitiaalinen keuhkosairaus (ChILD). Tällaisessa tilanteessa lasten ja nuorten keuhkokudos paksuntuu, jäykistyy ja arpeutuu ajan myötä. Nintedanibi auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

##### Aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten ja nuorten systeemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)

Systeeminen skleroosi (SSc) eli skleroderma (lapsilla ja nuorilla nuoruusiän systeeminen skleroosi) on harvinainen krooninen autoimmuunisairaus, joka vaikuttaa sidekudokseen monissa kehon osissa. Systeeminen skleroosi aiheuttaa ihon ja sisäelinten, kuten keuhkojen, fibroosia (eli arpeutumista ja jäykistymistä). Keuhkoissa olevaa fibroosia kutsutaan interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi (ILD),

joten tätä sairautta kutsutaan systeemiseen skleroosiin liittyväksi interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi (SSc-ILD). Keuhkoissa oleva fibroosi heikentää keuhkojen kykyä siirtää happea verenkiertoon ja alentaa hengityskapasiteettia. Nintedanib Viatris auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nintedanib Viatris -valmistetta**

### **Älä ota Nintedanib Viatris -valmistetta**

- jos olet raskaana
- jos olet allerginen nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Nintedanib Viatris -valmistetta,

- jos sinulla on tai on ollut maksaongelmia
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia tai jos virtsasi proteiinipitoisuuden todetaan suurentuneen
- jos sinulla on tai on ollut verenvuoto-ongelmia
- jos käytät verenohennuslääkettä (kuten varfariinia, fenprokumonia tai hepariinia) veren hyytymisen estoon
- jos käytät pifenidonina, sillä se voi suurentaa ripulin, pahoinvoinnin, oksentelun ja maksaongelmien riskiä
- jos sinulla on tai on ollut sydänoireita (esimerkiksi sydänkohtaus)
- jos olet äskettäin ollut leikkauksessa. Nintedanibi saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Siksi Nintedanib Viatris -hoito tavallisesti keskeytetään joksikin aikaa, jos sinulle tehdään leikkaus. Lääkärisi päättää, milloin lääkahoitoa voidaan jälleen jatkaa
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulla on epätavallisen korkea verenpaine keuhkojen verisuonissa (keuhkoverenpainetauti)
- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeäminen.

Tämän tiedon perusteella lääkäri saattaa teettää joitakin verikokeita, joilla voidaan esimerkiksi tarkistaa maksan toiminta. Lääkäri keskustelee näiden kokeiden tuloksista kanssasi ja päättää, voitko käyttää Nintedanib Viatris -valmistetta.

Kerro lääkärille heti, jos tätä lääkettä käyttäessäsi

- saat ripulin. Ripulin hoitaminen aikaisessa vaiheessa on tärkeää (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset)
- jos oksennat tai sinulla on pahoinvointia
- jos sinulla esiintyy selittämättömiä oireita, kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta (ikterus), virtsan värjäytymistä tummaksi tai ruskeaksi (teen väriseksi), kipua ylävatsan oikealla puolella, lisääntyneitä verenvuoto- tai mustelmataipumusta tai väsymystä. Ne voivat olla vakavien maksaongelmien oireita
- jos sinulla on kovaa kipua vatsassa, kuumetta, vilunväreitä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsa tuntuu kovalta tai turvonneelta, sillä nämä voivat olla oireita suolen seinämään syntyneestä reiästä (maha-suolikanavan perforaatio). Kerro lääkärille myös, jos olet joskus sairastanut mahahaavaa tai suolen umpipussitautia tai jos käytät tällä hetkellä tulehduskipulääkkeitä (lääkkeitä, joita käytetään kivun ja turvotuksen hoitoon) tai steroideja (käytetään tulehdusten ja allergioiden hoitoon), sillä ne voivat suurentaa tätä riskiä
- jos sinulla on kovaa kipua vatsassa tai kovia vatsakramppeja ja samanaikaisesti punaista verta ulosteesta tai ripulia, sillä nämä voivat olla oireita riittämättömän verenkierron aiheuttamasta suolitulehduksesta
- jos sinulla on kipua, turvotusta, punoitusta tai kuumotusta raajassa, sillä nämä voivat olla oireita veritulpasta laskimossa (verisuonessa)
- jos sinulla on puristusta rinnassa tai rintakipua, tyypillisesti vartalon vasemmalla puolella, kipua niskassa, leuassa, olkapäässä tai käsivarressa, nopeaa sydämen lyöntiä, hengenahdistusta,

- pahoinvointia tai oksentelua, sillä nämä voivat olla sydänkohtauksen oireita
- jos sinulla on mitä tahansa merkittävää verenvuotoa
- jos sinulla esiintyy mustelmia, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta. Tämä voi olla tromboottiseksi mikroangiopatiaksi (TMA) kutsutun verisuonivaurion merkki;
- jos sinulla on seuraavia oireita: päänsärky, näköhäiriöt, sekavuus, kouristuskohaus tai muu neurologinen häiriö, kuten käden tai jalan heikkous, johon voi liittyä myös korkea verenpaine. Nämä voivat olla posterioriseksi reversiibeliksi enkefalopatiaoireyhtymäksi (PRES) kutsutun aivosairauden oireita.

### **Lapset ja nuoret**

Alle 6-vuotiaiden lasten ei pidä käyttää Nintedanib Viatris -valmistetta.

Tämän lääkehoidon aikana lääkäri saattaa tarkistaa hampaasi säännöllisesti vähintään 6 kuukauden välein, kunnes hampaat ovat täysin kehittyneet, sekä seurata kasvuasi vuosittain (luukuvauksella).

### **Muut lääkevalmisteet ja Nintedanib Viatris**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien rohdosvalmisteet ja ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Nintedanib Viatris -valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeitä, jotka saattavat nostaa nintedanibin pitoisuutta veressä ja samalla lisätä haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset):

- lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon (ketokonatsoli)
- lääke, jota käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon (erytromysiini)
- lääke, joka vaikuttaa immuunipuolustusjärjestelmääsi (siklosporiini).

Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeitä, jotka saattavat laskea nintedanibin pitoisuutta veressä ja siksi heikentää Nintedanib Viatris -valmisteen tehoa:

- antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin hoitoon (rifampisiini)
- lääkkeet, joita käytetään kouristusten hoitoon (karbamatsiini, fenytoiini)
- rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon (makikuisma).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

#### Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi ja aiheuttaa lapselle synnynnäisen vamman.

Ennen Nintedanib Viatris -hoidon aloittamista sinun on tehtävä raskaustesti, jolla varmistetaan, ettet ole raskaana. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

#### Ehkäisy

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyyn jotakin erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Nintedanib Viatris -hoitoa aloitettaessa, Nintedanib Viatris -hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.
- Keskustele sinulle sopivimmista ehkäisymenetelmistä lääkärisi kanssa.
- Oksentelu ja/tai ripuli tai muut ruoansulatuskanavan sairaudet saattavat vaikuttaa suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kuten ehkäisytablettien imeytymiseen ja heikentää niiden tehoa. Jos sinulla esiintyy näitä sairaustiloja, keskustele lääkärin kanssa jonkin sopivamman ehkäisymenetelmän käytöstä.
- Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Nintedanib Viatris -hoidon aikana.

#### Imetys

Älä imetä Nintedanib Viatris -hoidon aikana, sillä imetetävään lapseen voi kohdistua riski.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Nintedanib Viatris -valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita, jos tunnet itsesi sairaaksi.

### Nintedanib Viatris sisältää soijalesitiiniä

Älä ota tätä lääkettä, jos olet allerginen soijalle tai maapähkinälle (ks. kohta 2, kappale Älä ota Nintedanib Viatris -valmistetta).

## 3. Miten Nintedanib Viatris -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota kapselit kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein aina suunnilleen samaan aikaan joka päivä, esimerkiksi yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla. Näin nintedanibin pitoisuus verenkierrossa säilyy tasaisena. Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä pureskele kapseleita. On suositeltavaa, että otat kapselit aterian yhteydessä eli ruokailun aikana tai juuri ennen ruokailua tai heti sen jälkeen. Älä avaa tai murskaa kapselia (ks. kohta 5, kappale Nintedanib Viatris -valmisteen säilyttäminen). Kapselin nielemistä voidaan helpottaa ottamalla sen kanssa pieni määrä (yksi teelusikallinen) kylmää tai huoneenlämpöistä pehmeää ruokaa, kuten omenasosetta tai suklaavanukasta. Kapseli on nieltävä välittömästi ja pureskelematta, jotta kapseli pysyy ehjänä.

### Aikuiset

Suosittelun annos on yksi 100 mg:n kapseli tai yksi 150 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 200 mg tai 300 mg vuorokaudessa).

Älä ylitä suositeltua annosta, joka on 200 mg tai 300 mg vuorokaudessa.

Ellet siedä suositeltua annosta (ks. mahdolliset haittavaikutukset, kohta 4), lääkärisi saattaa pienentää päivittäistä Nintedanib Viatris -annostasi tai neuvoa sinua lopettamaan Nintedanib Viatris -valmisteen käytön. Älä pienennä annosta tai lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

### Käyttö lapsille ja nuorille

Suosittelun annos määritetään potilaan painon mukaan.

Ilmoita lääkärille, jos potilas painaa missä tahansa hoidon vaiheessa alle 13,5 kg.

Kerro lääkärille, jos sinulla on maksaongelmia.

Lääkäri määrittää oikean annoksen. Lääkäri voi muuttaa annosta hoidon edetessä.

Jos et siedä Nintedanib Viatris -kapselien suositeltua päiväannosta (katso mahdolliset

haittavaikutukset kohdasta 4), lääkäri voi pienentää päivittäistä Nintedanib Viatris -annostasi.

Älä pienennä annosta tai lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Nintedanibikapselien annostus lapsille ja nuorille painon mukaan:

| Painoalue kilogrammoina (kg) | Nintedanibiannos milligrammoina (mg)                                                 |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 13,5–22,9 kg                 | 50 mg (kaksi 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti päivässä                          |
| 23,0–33,4 kg                 | 75 mg (kolme 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti päivässä                          |
| 33,5–57,4 kg                 | 100 mg (yksi 100 mg kapseli tai neljä 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti päivässä |
| vähintään 57,5 kg            | 150 mg (yksi 150 mg kapseli tai kuusi 25 mg <sup>#</sup> kapselia) kahdesti päivässä |

# Nintedanib Viatris -valmistetta on saatavana vain 100 mg ja 150 mg pehmeinä kapsuleina. Tämän seurauksena Nintedanib Viatris -valmistetta ei voi antaa pediatriksille potilaille, joiden tarvitsema annoskoko on pienempi kuin täydet 100 mg. Jos potilas tarvitsee toisenlaisen annoksen, on käytettävä sellaisia nintedanibivalmisteita, joilla kyseinen annos voidaan toteuttaa.

#### **Jos otat enemmän Nintedanib Viatris -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

#### **Jos unohdat ottaa Nintedanib Viatris -valmistetta**

Älä ota kahta kapselia yhtä aikaa, jos olet unohtanut ottaa aikaisemman annoksesi. Ota seuraava Nintedanib Viatris -annos tavanomaisen aikataulun mukaisesti kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

#### **Jos lopetat Nintedanib Viatris -valmisteen oton**

Älä lopeta Nintedanib Viatris -valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa lääkettä joka päivä niin pitkään kuin lääkäri sitä sinulle määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ole erityisen varovainen, jos sinulla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia Nintedanib Viatris -hoidon aikana:

**Ripuli** (*hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä*):

Ripuli voi aiheuttaa nestehukkaa: tärkeiden suolojen (elektrolyyttien, kuten natriumin tai kaliumin) puutosta elimistössä. Juo paljon nestettä ripulin ensioireiden ilmetessä ja ota heti yhteys lääkäriin. Aloita asianmukainen ripulilääkitys, esim. loperamidi, niin pian kuin mahdollista.

#### **Seuraavia muita haittavaikutuksia on havaittu tätä lääkettä käytettäessä.**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille.

#### Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)

*Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- pahoinvointi
- vatsakipu
- normaalia poikkeavat maksakokeiden tulokset.

*Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- oksentelu
- ruokahaluttomuus
- laihtuminen
- verenvuoto
- ihottuma
- päänsärky.

*Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)*

- haimatulehdus
- paksusuolitulehdus
- vakavat maksaongelmat
- verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- kohonnut verenpaine (hypertensio)

- keltaisuus eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- kutina
- sydänkohtaus
- hiustenlähtö (alopesia)
- virtsan suurentunut proteiinipitoisuus (proteinuria).

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)*

- munuaisten vajaatoiminta
- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)
- aivosairaus, jonka oireita ovat mm. päänsärky, muutokset näkökyvyssä, sekavuus, kouristuskohtaus tai muut neurologiset häiriöt, kuten käden tai jalan heikkous, johon voi liittyä myös korkea verenpaine (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä).

#### Muut krooniset, fenotyyppiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)

*Hyvin yleiset hättävähaitteet (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- pahoinvointi
- oksentelu
- ruokahaluttomuus
- vatsakipu
- normaalista poikkeavat maksakokeiden tulokset.

*Yleiset hättävähaitteet (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- laihtuminen
- kohonnut verenpaine (hypertensio)
- verenvuoto
- vakavat maksaongelmat
- ihottuma
- päänsärky.

*Melko harvinaiset hättävähaitteet (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)*

- haimatulehdus
- paksusuolitulehdus
- verihiutaleniukkuus (trombositopenia)
- keltaisuus eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- kutina
- sydänkohtaus
- hiustenlähtö (alopesia)
- virtsan suurentunut proteiinipitoisuus (proteinuria).

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)*

- munuaisten vajaatoiminta
- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)
- aivosairaus, jonka oireita ovat mm. päänsärky, muutokset näkökyvyssä, sekavuus, kouristuskohtaus tai muut neurologiset häiriöt, kuten käden tai jalan heikkous, johon voi liittyä myös korkea verenpaine (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä).

#### Systeemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)

*Hyvin yleiset hättävähaitteet (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu

- normaalia poikkeavat maksakokeiden tulokset.

*Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- verenvuoto
- kohonnut verenpaine (hypertensio)
- ruokahaluttomuus
- laihtuminen
- päänsärky.

*Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)*

- paksusuolitulehdus
- vakavat maksaongelmat
- munuaisten vajaatoiminta
- verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- ihottuma
- kutina.

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)*

- sydänkohtaus
- haimatulehdus
- keltaisuus, eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)
- hiustenlähtö (alopesia)
- virtsan suurentunut proteiinipitoisuus (proteinuria)
- aivosairaus, jonka oireita ovat mm. päänsärky, muutokset näkökyvyssä, sekavuus, kouristuskohaus tai muut neurologiset häiriöt, kuten käden tai jalan heikkous, johon voi liittyä myös korkea verenpaine (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä).

#### Fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD) lapsilla ja nuorilla

Lasten ja nuorten saamat haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuispotilaiden haittavaikutukset.

Kerro lääkärille, jos havaitset haittavaikutuksia.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Nintedanib Viatris -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että läpipainopakkaus, jossa kapselit ovat, on avattu tai kapseli on rikkoutunut.

Jos joudut kosketuksiin kapselin sisällön kanssa, pese kädet välittömästi runsaalla vedellä (ks. kohta 3).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Nintedanib Viatris sisältää**

- Vaikuttava aine on nintedanibi.

Yksi Nintedanib Viatris 100 mg pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa nintedanibia.

Yksi Nintedanib Viatris 150 mg pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa nintedanibia.

- Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö: Keskikipitkäketjuiset triglyseridit, lauroyylimakrogoliglyseridit ja soijalesitiini (E322).

Kapselin kuori: Liivate, glyseroli (E422), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172).

Musta painatus: Shellakka, musta rautaoksidi (E172), ammoniumhydroksidi ja propyleeniglykoli (E1520).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Nintedanib Viatris 100 mg pehmeät kapselit ovat persikanvärisiä, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joihin on painettu merkintä ”JF1” ja joiden koko on noin 16 mm × 6 mm. Nintedanib Viatris 150 mg pehmeät kapselit ovat ruskeita, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joihin on painettu merkintä ”JF2” ja joiden koko on noin 18 mm × 7 mm.

Nintedanib Viatris -valmistetta on saatavana yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 30 × 1 tai 60 × 1 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Viatri Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanti

### **Valmistaja**

Viatri Germany GmbH,  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg v. d. Höhe  
Saksa

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.  
Mylan utca 1  
Komarom  
2900, Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Виатрис ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatrix OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatrix Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatrix Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatrix SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Lietuva**

Viatrix UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatrix Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.