

## **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula

Nintedanib Accord 150 mg lágy kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula

100 mg nintedanibnak megfelelő nintedanib-eszilátot tartalmaz lágy kapszulánként

Ismert hatású segédanyag

1,2 mg szójalecitint tartalmaz 100 mg-os lágy kapszulánként.

Nintedanib Accord 150 mg lágy kapszula

150 mg nintedanibnak megfelelő nintedanib-eszilátot tartalmaz lágy kapszulánként

Ismert hatású segédanyag

1,8 mg szójalecitint tartalmaz 150 mg-os lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula (kapszula).

Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula

Körülbelül 16 mm-es, barack színű, átlátszatlan, hosszúkás formájú lágyzselatin kapszula, melyre fekete színnel a „JF1” jelölés van rányomtatva, és ami élénk zöldessárga vagy halványsárga színű szuszpenziót tartalmaz.

Nintedanib Accord 150 mg lágy kapszula

Körülbelül 18 mm-es, barna színű, átlátszatlan, hosszúkás formájú lágyzselatin kapszula, melyre fekete színnel a „JF2” jelölés van rányomtatva, és ami élénk zöldessárga vagy halványsárga színű szuszpenziót tartalmaz.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Nintedanib Accord az idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF) kezelésére javallott felnőtteknél.

A Nintedanib Accord egyéb, progresszív, krónikus, fibrotizáló intersticiális tüdőbetegségek (ILD) kezelésére is javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

A Nintedanib Accord a szisztémás sclerosissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére javallott felnőtteknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést olyan orvosnak kell elkezdenie, aki jártas a Nintedanib Accord javallataiban szereplő betegségek terápiájában.

### Adagolás

Az ajánlott dózis naponta kétszer 150 mg nintedanib, amit körülbelül 12 órás különbséggel kell bevenni. Napi kétszer 100 mg-os dózis alkalmazása csak azoknál a betegeknél ajánlott, akik a napi kétszer 150 mg-os dózist nem tolerálják.

Egy dózis kihagyása esetén az alkalmazást a következő esedékes időpontban, az ajánlott dózissal kell folytatni. Ha kimaradt egy dózis, a betegnek nem szabad plusz dózist bevennie. A 300 mg-os ajánlott maximális napi dózist nem szabad túllépni.

### *Dózismódosítások*

A Nintedanib Accord mellékhatásainak kezelése (lásd 4.4 és 4.8 pont) a tüneti kezeléson kívül – amennyiben alkalmazható – kiterjedhet a dózis csökkentésére és átmeneti felfüggesztésére, amíg az adott mellékhatás olyan fokúra nem mérséklődik, amely lehetővé teszi a terápia folytatását. A Nintedanib Accord-kezelés teljes dózissal (naponta kétszer 150 mg) vagy csökkentett dózissal (naponta kétszer 100 mg) kezdhető újra. Ha a beteg nem tolerálja a napi kétszeri 100 mg-ot, akkor a Nintedanib Accord-kezelést le kell állítani.

Ha a megfelelő szupportív ellátás ellenére (beleértve a hányáscsillapító kezelést) a hasmenés, hányinger és/vagy hányás tartósan fennáll, szükség lehet a dózis csökkentésére vagy a kezelés felfüggesztésére. A kezelés csökkentett dózissal (naponta kétszer 100 mg) vagy teljes dózissal (naponta kétszer 150 mg) kezdhető újra. A tüneti kezelés ellenére fennálló tartós, súlyos hasmenés, hányinger és/vagy hányás esetén a Nintedanib Accord-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Ha a kezelést a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT/ASAT) vagy a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT/ALAT) szintjének a normálérték felső határának (upper limit of normal, ULN) 3-szorosát meghaladó mértékű emelkedése miatt szakítják meg, akkor a Nintedanib Accord-kezelés a transzaminázszintek kiindulási értékre történt csökkenése után, csökkentett dózissal (napi kétszer 100 mg) vezethető be újra, ami a későbbiekben a teljes dózissal (napi kétszer 150 mg) emelhető (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### Különleges betegcsoportok

#### *Gyermekek és serdülők*

A Nintedanib Accord biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### *Idősek (≥ 65 évesek)*

Idős betegeknél nem figyeltek meg különbségeket a biztonságosságban és a hatásosságban. A beteg életkora alapján nincs szükség előzetes dózismódosításra. A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyobb valószínűséggel válhat szükségessé dóziscsökkentés a mellékhatások kezelhetősége érdekében (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség a kezdő dózis módosítására. A nintedanib biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) nem vizsgálták.

#### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő betegeknél a Nintedanib Accord ajánlott dózisa 100 mg naponta kétszer, körülbelül 12 órás különbséggel bevéve. Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő betegeknél a mellékhatások kezelése érdekében megfontolandó a kezelés megszakítása vagy leállítása. A Nintedanib Accord biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták Child–Pugh B és C stádiumú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) és súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegek esetében a Nintedanib Accord-kezelés nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

## Az alkalmazás módja

A Nintedanib Accord szájon át alkalmazandó. A kapszulát étkezés közben kell bevenni, vízzel egészben lenyelve, és nem szabad szétrágni. A kapszulát nem szabad felhyni, illetve nem szabad összetörni (lásd 6.6 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

- Terhesség (lásd 4.6 pont);
- A nintedanibbal, földimogyoróval, illetve szójjával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Gastrointestinalis betegségek és tünetek

##### *Hasmenés*

A klinikai vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a hasmenés volt a leggyakoribb gastrointestinalis mellékhatás (lásd 4.8 pont). A legtöbb betegnél ez a mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású volt, és a kezelés első 3 hónapjában jelentkezett.

A forgalomba hozatalt követően súlyos, kiszáradást és elektrolit zavarokat okozó hasmenés eseteiről számoltak be. A betegeket már az első jelek észlelésekor megfelelő folyadékpótlással és hasmenés elleni gyógyszerekkel, például loperamiddal kell kezelni, és szükségessé válhat a dózis csökkentése vagy a kezelés megszakítása. A nintedanib-kezelés csökkentett dózissal (napi kétszer 100 mg) vagy teljes dózissal (napi kétszer 150 mg) kezdhető újra. A tüneti kezelés ellenére fennálló tartós, súlyos hasmenés esetén a nintedanib-kezelést abba kell hagyni.

##### *Hányinger és hányás*

A hányinger és a hányás gyakran jelentett gastrointestinalis mellékhatás volt (lásd 4.8 pont). A legtöbb olyan betegnél, akinél hányinger és hányás jelentkezett, a mellékhatás enyhe és közepes intenzitású volt. A klinikai vizsgálatokban a hányinger a betegek legfeljebb 2,1% -ánál vezetett a nintedanib-kezelés abbahagyásához, míg a hányás miatt a betegeknek legfeljebb 1,4% -a hagyta abba a nintedanib-kezelést.

Ha a megfelelő szupportív kezelés ellenére (beleértve a hányáscsillapító kezelést) a tünetek tartósan fennállnak, szükséges lehet a dózis csökkentése vagy a kezelés megszakítása. A kezelés csökkentett dózissal (napi kétszer 100 mg) vagy teljes dózissal (napi kétszer 150 mg) kezdhető újra. Abban az esetben, ha továbbra is fennállnak a súlyos tünetek, a nintedanib-kezelést abba kell hagyni.

#### Májműködés

A nintedanib biztonságosságát és hatásosságát közepes (Child–Pugh B stádium) vagy súlyos (Child–Pugh C stádium) fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. A nintedanib-kezelés ilyen betegeknek ezért nem javasolt (lásd 4.2 pont). A nagyobb mértékű expozíció miatt enyhe (Child–Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek nagyobb lehet a mellékhatások kockázata. Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő betegeket a nintedanib csökkentett dózisával kell kezelni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Gyógyszerindukálta májkárosodás eseteit figyelték meg nintedanib-kezelés során, beleértve a súlyos, fatális kimenetelű májkárosodást. A hepatikus események többsége a kezelés első három hónapjában jelentkezik. Ezért a transzamináz és a bilirubin szintek ellenőrzése a nintedanib-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első hónapjában szükséges. A betegek ellenőrzése az ezt követő két hónapban rendszeres időközönként, majd pedig bizonyos időközönként (például a beteg kontrollvizsgálatakor), illetve klinikailag indokolt esetben szükséges.

A májenzimek (GOT/ASAT, GPT/ALAT, alkalikus foszfatáz/ALKP, gamma-glutamil-transzferáz/GGT, lásd 4.8 pont) és a bilirubin szintjének megemelkedése az esetek többségében a dózis

csökkentésekor vagy a kezelés megszakításakor reverzibilis volt. Ha az ULN (normál érték felső határa) 3-szorosát meghaladó mértékben emelkedett transzaminázszinteket (GOT vagy GPT) mérnek, ajánlott a dózis csökkentése vagy a nintedanibbal végzett kezelés felfüggesztése, és a beteget szorosan ellenőrizni kell. Amint a transzaminázszintek a kiindulási értékekre csökkentek, a nintedanib-kezelés újrakezdeményezhető teljes dózissal (napi kétszer 150 mg) vagy csökkentett dózissal (napi kétszer 100 mg), ami a későbbiekben a teljes dózissal emelhető (lásd 4.2 pont). Amennyiben bármelyik emelkedett májfunkciós vizsgálati eredmény májkárosodás okozta klinikai tünetekkel vagy panaszokkal, például sárgasággal jár, a nintedanib-kezelést végleg abba kell hagyni. Vizsgálni kell a májenzimszintek emelkedésének egyéb okait.

Az alacsony testtömegű (< 65 kg) betegeknél, ázsiai betegeknél és nőbetegeknél magasabb az emelkedett májenzimszintek kialakulásának kockázata. A nintedanib-expozíció lineárisan emelkedik a beteg életkorával, ami szintén a májenzimszint emelkedésének kialakulásának magasabb kockázatát eredményezheti (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél ezen kockázati tényezők fennállnak, szoros ellenőrzés javasolt.

### Veseműködés

A nintedanib alkalmazása kapcsán vesekárosodás vagy veseelégtelenség eseteiről számoltak be, amelyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont).

A nintedanib-kezelés alatt monitorozni kell a betegeket, különös figyelmet fordítva azokra, akiknél fennállnak a vesekárosodás vagy veseelégtelenség kockázati tényezői. Vesekárosodás vagy veseelégtelenség esetén megfontolandó a terápia módosítása (lásd 4.2 pont: Dózismódosítások).

### Vérzés

A vascularis endothelialis növekedési faktor receptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) gátlása fokozott vérzési kockázattal járhat.

Azokat a betegeket, akiknél ismert fennállt a vérzés kockázata – beleértve az öröklött vérzési hajlammal rendelkező betegeket vagy teljes dózisban antikoaguláns kezelésben részesülő betegeket –, nem vonták be a klinikai vizsgálatokba. A forgalomba hozatalt követő időszakban nem súlyos és súlyos vérzéses eseményekről számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (köztük olyan betegeknél, akik véralvadásgátló terápiában részesültek, és olyan betegeknél is, akik nem kaptak ilyen kezelést, vagy olyan egyéb gyógyszereket alkalmaztak, amelyek vérzést okozhatnak). Ezért ezek a betegek csak akkor kezelhetők nintedanibbal, ha a várt előny felülmúlja a lehetséges kockázatot.

### Artériás thromboembóliás események

A közelmúltban myocardialis infarctuson vagy stroke-on átesett betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A klinikai vizsgálatokban artériás thromboembóliás eseményről ritkán számoltak be (nintedanib esetén 2,5%, placebo esetén 0,7% az INPULSIS vizsgálatban; nintedanibnál 0,9%, a placebónál 0,9% az INBUILD vizsgálatnál; a SENCIS vizsgálatban nintedanib esetén 0,7%, a placebóval 0,7%). Az INPULSIS vizsgálatokban a betegek nagyobb százalékánál jelentkező myocardialis infarctus a nintedanib-csoportban (1,6%), mint a placebocsoportban (0,5%), míg az ischaemiás szívbetegséget jelző mellékhatások előfordulása kiegyensúlyozott volt a nintedanib- és a placebocsoportban. Az INBUILD vizsgálatban előfordult myocardialis infarctus alacsony gyakorisággal: a nintedanibnál 0,9%, a placebónál 0,9%. A SENCIS vizsgálatban myocardialis infarctus alacsony gyakorisággal fordult elő a placebóval kezelt csoportban (0,7%), a nintedanibbal kezelt csoportban pedig nem fordult elő. A magasabb cardiovascularis kockázatnak – az ismert koszorúér-betegséget is beleértve – kitett betegek kezelése során elővigyázatosság szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél akut myocardialis ischaemia okozta tünetek, illetve panaszok alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása.

### Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hipertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteriadissectiók kialakulását segítheti elő. A nintedanib-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint a hipertónia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

### Vénás thromboembolia

A klinikai vizsgálatokban nem figyelték meg a vénás thromboembolia fokozottabb kockázatát a nintedanibbal kezelt betegeknél. A nintedanib hatásmechanizmusából eredően fokozott lehet a betegeknél a thromboemboliás események kockázata.

### Gastrointestinalis perforációk és ischaemiás colitis

A klinikai vizsgálatokban azoknak a betegeknél az aránya, akiknél perforatio alakult ki, legfeljebb 0,3% volt mindkét kezelési csoportban. A nintedanib hatásmechanizmusából eredően magasabb lehet a betegeknél a gastrointestinalis perforatio kockázata. A forgalomba hozatalt követően gastrointestinalis perforatio és ischaemiás colitis eseteiről számoltak be, amelyek egy része halálos kimenetelű volt. Olyan betegek kezelésekor, akik korábban hasi műtéten estek át, a kórelőzményükben pepticus fekély vagy diverticulosis szerepel, illetve egyidejűleg kortikoszteroidokat vagy NSAID-okat alkalmaznak, különös óvatossággal kell eljárni. Ezért hasi műtétek után a nintedanib-kezelés megkezdésével legalább 4 hetet várni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél gastrointestinalis perforatio vagy ischaemiás colitis alakul ki, végleg le kell állítani a nintedanib-kezelést. Kivételes esetben a nintedanib-kezelés az ischaemiás colitis teljes megszűnését követően, illetve a beteg állapotának és egyéb kockázati tényezőinek gondos felmérésevel újra bevezethető.

### Nephrosishoz vezető tartományba eső proteinuria és thromboticus microangiopathia

Nagyon kevés olyan esetet jelentettek a forgalomba hozatalt követően, amelyben a proteinuria nephrosishoz vezető tartományba esett, vesefunkció-károsodással vagy anélkül. Az egyedi esetek szövettani eredményei megfeleltek a glomerularis microangiopathiának, vesethrombosisra vagy anélkül. A nintedanib-kezelés megszakítását követően a tünetek megszűntek, néhány esetben a proteinuria megmaradt. Azoknál a betegeknél, akiknél a nephrosis szindróma jelei vagy tünetek alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása.

A VEGF (vascularis endothelialis growth faktor) -jelútgátlók alkalmazása thromboticus microangiopathiával (TMA) társul, a nintedanib alkalmazásakor is jelentettek néhány esetet. Ha nintedanibot kapó betegnél TMA-ra utaló laboratóriumi vagy klinikai leletet találnak, akkor a nintedanib-kezelést abba kell hagyni, és a TMA-t alaposan ki kell vizsgálni.

### Hypertonia

A nintedanib alkalmazása emelheti a vérnyomást. A szisztémás vérnyomást rendszeres időközönként, illetve amikor klinikailag indokolt, mérni kell.

### Pulmonalis hypertonia

A pulmonalis hypertóniában szenvedő betegek esetében a nintedanib alkalmazásával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre.

A jelentős mértékű pulmonalis hypertóniában szenvedő betegeket (szívindex  $\leq 2$  l/perc/m<sup>2</sup> vagy parenterális epoprostenol/treprostinil terápiaiban részesülőket vagy szignifikáns jobbszívfél-elégtelenségben szenvedőket) kizárták az INBUILD és a SENCIS vizsgálatokból.

A súlyos pulmonalis hypertóniában szenvedő betegek nem kezelhetők nintedanibbal. Az enyhe vagy közepesen súlyos pulmonalis hypertóniás betegeket javasolt szoros megfigyelés alatt tartani.

### A sebgyógyulással kapcsolatos szövődmények

A klinikai vizsgálatokban nem észleltek gyakoribban elhúzódó sebgyógyulást. A nintedanib hatásmechanizmusából eredően károsan befolyásolhatja a sebgyógyulást. A nintedanibnak kifejezetten a sebgyógyulásra gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. A nintedanib-kezelést ezért kizárólag a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján szabad megkezdeni, illetve – a gyógyszer perioperatív megszakítása esetén – újrakezdeni.

### Együttes alkalmazás pirfenidonnal

Egy dedikált farmakokinetikai vizsgálatban a nintedanib és a pirfenidon egyidejű alkalmazását vizsgálták IPF-es betegeknél. Ezen eredmények alapján nincs bizonyíték számottevő farmakokinetikai

gyógyszerkölsönhatásra a kombinációban alkalmazott nintedanib és pirfenidon között (lásd 5.2 pont). Mivel a két gyógyszer biztonságossági profilja hasonló, additív nemkívánatos reakciók, köztük a gastrointestinalis, valamint hepaticus nemkívánatos események várhatóak. A pirfenidonnal végzett egyidejű kezelés előny-kockázat mérlege nem került megállapításra.

#### A QT-intervallumra gyakorolt hatás

A klinikai vizsgálati programban nem figyeltek meg a QT-intervallum megnyúlására utaló jelet a nintedanib esetében (lásd 5.1 pont). Mivel néhány egyéb tirozinkináz-inhibitorról ismert, hogy befolyásolja a QT-intervallumot, óvatosan kell eljárni a nintedanib alkalmazásakor olyan betegeknél, akiknél a QTc-intervallum megnyúlása fordulhat elő.

#### Allergiás reakció

A táplálékkal bevitt szójakészítményekről ismert, hogy szójára allergiás személyeknél allergiás reakciókat, köztük súlyos anaphylaxiát okoznak. A földimogyoró fehérjével szemben ismert allergiás betegeknél a szójakészítményekkel szembeni súlyos reakciók fokozottabb kockázata áll fenn.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### P-glikoprotein (P-gp)

A nintedanib a P-gp szubsztrátja (lásd 5.2 pont). A potens P-gp-gátló ketokonazollal együtt történő alkalmazás a nintedanib-expozíciót az AUC alapján 1,61-szorosára, a  $C_{max}$  alapján pedig 1,83-szorosára növelte egy célzott gyógyszerinterakciós vizsgálatban. A potens P-gp induktor rifampicinnel végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban a nintedanib-expozíció a rifampicinnel együtt történő alkalmazásakor az AUC alapján 50,3%-ra, a  $C_{max}$  alapján pedig 60,3%-ra csökkent a nintedanib önmagában történő alkalmazásához képest. Nintedanibbal együtt adva a potens P-gp-gátlók (például ketokonazol, eritomicin vagy ciklosporin) megnövelhetik a nintedanib-expozíciót. Ilyen esetekben a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a nintedanibbal szembeni toleranciát. A nemkívánatos reakciók kezelése a nintedanib-kezelés megszakítását, dóziscsökkentést vagy a terápia abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont).

A potens P-gp-induktorok (például rifampicin, karbamazepin, fenitoin és a közönséges orbáncfű) csökkenthetik a nintedanib-expozíciót. Mérlegelendő másik együttesen alkalmazott gyógyszer választása, amely nem, vagy csak minimális mértékben rendelkezik P-gp indukciós potenciállal.

#### Citokróm- (CYP) enzimek

A nintedanib biotranszformációjáért csak kis mértékben felelősek a CYP-enzimek. A nintedanib és metabolitjai – a BIBF 1202 szabad sav molekularész és glükuronidja, a BIBF 1202 glükuronid – preklinikai vizsgálatokban nem gátolták vagy indukálták a CYP-enzimeket (lásd 5.2 pont). A nintedanibbal a CYP-metabolizmus alapján fellépő gyógyszerinterakciók valószínűsége ezért alacsonynak tekinthető.

#### Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

A nintedanib orális hormonális fogamzásgátlókkal való együttes alkalmazása nem befolyásolta jelentős mértékben az orális hormonális fogamzásgátlók farmakokinetikai tulajdonságait (lásd 5.2 pont).

A nintedanib együttes alkalmazása boszentánnal nem okozott változást a nintedanib farmakokinetikájában (lásd 5.2 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A nintedanib emberben magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont), ezért fel kell hívni a fogamzóképes nők figyelmét arra, hogy a nintedanib-kezelés alatt ne essenek teherbe, és hogy a nintedanib-kezelés kezdetekor, alatt és a nintedanib utolsó dózisát követően még legalább 3 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. A nintedanib nem befolyásolta jelentősen az etinilösztradiol és a levonorgesztrel plazmaexpozícióját (lásd 5.2 pont). Az orális

hormonális fogamzásgátlók hatásosságát ronthatja a hányás és/vagy a hasmenés, vagy egyéb olyan állapotok, amelyek befolyásolhatják a felszívódást. Azon nőknek, akik orális hormonális fogamzásgátlást alkalmaznak és ilyen állapotokat tapasztalnak, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak egy alternatív, nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert.

#### Terhesség

A nintedanib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, de állatokon végzett preklinikai vizsgálatok a hatóanyag reprodukzív toxicitását igazolták (lásd 5.3 pont). Mivel a nintedanib emberben is magzati károsodást okozhat, terhesség alatt tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont), és terhességi tesztet kell végezni a nintedanib-kezelés megkezdése előtt, valamint szükség esetén a kezelés során.

A nőbetegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben a nintedanib-terápia alatt teherbe esnek, tájékoztassák kezelőorvosukat vagy gyógyszerészüket.

Ha a beteg teherbe esik, miközben a nintedanibot kapja, a kezelést le kell állítani, és tájékoztatni kell a beteget a lehetséges magzati kockázatról.

#### Szoptatás

A nintedanib, illetve metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásáról nincs információ. Preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a nintedanib és metabolitjai kis mennyiségben (a beadott dózis  $\leq 0,5\%$ -a) kiválasztódnak laktáló patkányok tejébe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A nintedanib alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

#### Termékenység

Preklinikai vizsgálatok során nem igazoltak a hím állatok termékenységére gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Szubkrónikus és krónikus toxicitási vizsgálatok alapján nincs bizonyíték arra, hogy a nőstény patkányok termékenysége károsodna a napi kétszer 150 mg-os ajánlott maximális humán dózishoz (maximum recommended human dose, MRHD) megfelelő mértékű szisztémás expozíció mellett (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A kés zítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Nintedanib Accord kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy legyenek óvatosak, ha a Nintedanib Accord-kezelés alatt gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően a nintedanib alkalmazásával járó, leggyakrabban jelentett mellékhatások közé tartozott a hasmenés, a hányinger és a hányás, a hasi fájdalom, a csökkent étvágy, a testtömeg-csökkenés és a májenzimszintek emelkedése.

A kiválasztott mellékhatások ellátását illetően lásd a 4.4 pontot.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat megadja a mellékhatások MedDRA szervrendszerenkénti (System Organ Class – SOC) összefoglalását és a gyakorisági kategóriákat az alábbi konvenció alapján: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### **1. táblázat: A mellékhatások összefoglalása gyakorisági kategóriánként**

	<b>Gyakoriság</b>
--	-------------------



Szervrendszer előnyben részesített kifejezés	Idiopathiás pulmonális fibrózis	Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotizáló ILD	Szisztémás sclerosissal társuló intersticiális tüdőbetegség
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Thrombocytopenia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
<b>Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek</b>			
Testtömegcsökkenés	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Csökkent étvágy	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Dehydratio	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>			
Myocardialis infarctus	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<b>Érte betegségek és tünetek</b>			
Vérzés (lásd 4.4 pont)	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypertonia	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Aneurysma és arteriadissectio	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Hasmenés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hányinger	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hányás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancreatitis	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Colitis	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>			
Gyógyszerindukált májkárosodás	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Emelkedett májenzimszintek	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz (GPT/ALAT)	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT/ASAT)	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (GGT)	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hyperbilirubinaemia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Emelkedett alkalikus foszfatáz (ALKP) szint a vérben	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
Kiütés	Gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Viszketés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Alopécia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>			
Veseelégtelenség (lásd 4.4 pont)	Nem ismert	Nem ismert	Nem gyakori
Proteinuria	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Fejfájás	Gyakori	Gyakori	Gyakori

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Hasmenés*

A klinikai vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a hasmenés volt a leggyakrabban jelentett emésztőrendszeri mellékhatás. A legtöbb beteg esetében a mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású volt. A hasmenést tapasztaló betegek több mint kétharmada arról számolt be, hogy az első hasmenés már a kezelés első három hónapjában jelentkezett. A legtöbb beteg esetében az eseményeket hasmenés elleni terápiával, dóziscsökkentéssel vagy a kezelés megszakításával kezelték (lásd 4.4 pont). A klinikai vizsgálatokban jelentett hasmenéses események áttekintését a 2. táblázat tartalmazza:

## 2. táblázat: Hasmenés a klinikai vizsgálatok 52 hete alatt

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Hasmenés	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Súlyos hasmenés	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
A nintedanib dóziscsökkentéséhez vezető hasmenés	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
A nintedanib leállításához vezető hasmenés	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

### *Emelkedett májenzimszintek*

Az INPULSIS vizsgálatokban a nintedanibbal kezelt betegek 13,6% -ánál, míg a placebóval kezelt betegek 2,6% -ánál számoltak be a májenzimszintek emelkedéséről (lásd 4.4 pont). Az INBUILD vizsgálatban a nintedanibbal kezelt betegek 22,6% -ánál, míg a placebóval kezelt betegek 5,7% -ánál számoltak be a májenzimszintek emelkedéséről. A SENSCIS vizsgálatban a nintedanibbal kezelt betegek 13,2% -ánál, míg a placebóval kezelt betegek 3,1% -ánál számoltak be a májenzimszintek emelkedéséről. A májenzimszintek emelkedése reverzibilis volt, és nem járt klinikailag megnyilvánuló májbetegséggel.

A különleges betegcsoportokra vonatkozó további információkat, valamint a hasmenés és a májenzimszint-emelkedés esetére javasolt intézkedéseket és dózismódosításokat illetően lásd még a 4.4, illetve a 4.2 pontot.

### *Vérzés*

A klinikai vizsgálatokban a vérzések gyakorisága enyhén magasabb volt a nintedanibbal kezelt betegeknél, vagy hasonló volt a kezelési karok között (nintedanib 10,3%, szemben a placebóval 7,8% az INPULSIS vizsgálatban; nintedanib 11,1%, szemben a placebóval 12,7% az INBUILD vizsgálatban; nintedanib 11,1%, szemben a placebóval 8,3% a SENSCIS vizsgálatban). A leggyakrabban jelentett vérzésemény a nem súlyos epistaxis volt. A súlyos vérzésemények gyakorisága alacsony volt a két kezelési csoportban (nintedanib 1,3%, szemben a placebóval 1,4% az INPULSIS vizsgálatban; nintedanib 0,9%, szemben a placebóval 1,5% az INBUILD vizsgálatban; nintedanib 1,4%, szemben a placebóval 0,7% a SENSCIS vizsgálatban).

A forgalomba hozatalt követő események között előfordultak többek között emésztőrendszeri, légzőszervi és központi idegrendszeri szervrendszereket érintő események, amelyek közül a leggyakoribbak az emésztőrendszeri események voltak (lásd 4.4 pont).

### *Proteinuria*

A klinikai vizsgálatokban a proteinuria gyakorisága alacsony volt, és hasonló gyakoriságú a kezelési karok között (nintedanib: 0,8% szemben a placebóval: 0,5% az INPULSIS vizsgálatban; nintedanib: 1,5% szemben a placebóval: 1,8% az INBUILD vizsgálatban; nintedanib: 1,0% szemben a placebóval: 0,0% a SENSCIS vizsgálatban). Nephrosis szindrómát nem jelentettek a klinikai vizsgálatokban. A forgalomba hozatalt követően nagyon kevés olyan esetet jelentettek, amelyben a proteinuria a nephrosisnak megfelelő tartományba esett, vesefunkció károsodással vagy anélkül. Az egyedi esetek szövettani eredményei megfeleltek a glomerularis microangiopathiának, vesethrombosisal vagy a nélkül. A nintedanib-kezelés megszakítását követően a tünetek megszűntek, néhány esetben a proteinuria megmaradt. Azoknál a betegeknél, akiknél a nephrosis szindróma jelei vagy tünetek alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása (lásd 4.4 pont).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A nintedanib túladagolására nincs specifikus antidotum vagy kezelés. Az onkológiai program keretén belül két betegnél történt túladagolás maximum napi kétszer 600 mg-mal, legfeljebb nyolc napig. A megfigyelt mellékhatások megfeleltek a nintedanib ismert biztonságossági profiljának, vagyis a májenzimszintek emelkedése és gastrointestinalis tünetek léptek fel. Mindkét beteg felépült ezekből a mellékhatásokból. Az INPULSIS vizsgálatokban egy beteg kapott véletlenül napi 600 mg-os dózist összesen 21 napon át. Nem súlyos mellékhatás (nasopharyngitis) jelentkezett, ami elmúlt a hibás adagolás időszakában anélkül, hogy eközben más jelentett esemény bekövetkezett volna. Túladagolás esetén a kezelést meg kell szakítani, és szükség szerint általános szupportív kezelést kell kezdeni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EX09

#### Hatásmechanizmus

A nintedanib egy kis molekulájú tirozinkináz-inhibitor, ami gátolja többek között a thrombocyta eredetű növekedési faktor receptor (PDGFR)  $\alpha$  és  $\beta$  típusát, a fibroblast növekedési faktor receptor (FGFR) 1–3-as típusát és a VEGFR 1–3-as típusát. Ezenkívül a nintedanib gátolja az Lck (lymphocyta-specifikus tirozin-protein-kináz), Lyn (tirozin-protein-kináz lyn), Src (proto-onkogén tirozin-protein-kináz src) és CSF1R (kolóniastimuláló faktor 1 receptor) kinázokat. A nintedanib kompetitíven kötődik ezen kinázok ATP-kötő zsebéhez, és gátolja azokat az intracelluláris jelátviteli kaszkádokat, amelyekről kimutatták, hogy részt vesznek a fibrotikus szövet átépítésének patogenezisében az interstitialis tüdőbetegségekben.

#### Farmakodinámiás hatások

Humán sejtekkel végzett *in vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a nintedanib gátolja azokat a folyamatokat, amelyek feltételezhetően a fibrotikus patogenezis megindításában vesznek részt, azaz gátolja a profibrotikus mediátor release-t a perifériás vér monocytáiból, a makrofág-polarizációt, valamint az alternatív útvonalon aktivált makrofágokat. Kimutatták, hogy a nintedanib gátolja a szervek fibrózisához vezető alapvető folyamatokat, a fibroblastok proliferációját és migrációját, azok aktív myofibroblast fenotípussá történő átalakulását és az extracelluláris mátrix szekrécióját. Állatkísérletekben az IPF, az SSc/SSc-ILD, a rheumatoid arthritishez társuló (RA) ILD és az egyéb szervfibrózisok modelljeiben a nintedanib antiinflammatorikus és antifibrotikus hatású a tüdőben, a bőrben, a szívben, a vesében és a májban. A nintedanib vaszkuláris aktivitása is igazolt. Csökkentette a bőrben lévő mikrovaszkuláris endothelsejtek apoptózisát, és mérsékelte a pulmonalis vaszkuláris átépülést azáltal, hogy csökkentette az érfa simaizomsejtjeinek proliferációját, a tüdőerek falának vastagságát és az elzáródott tüdőerek százalékos arányát.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Idiopathiás pulmonalis fibrózis (IPF)*

A nintedanib klinikai hatásosságát IPF-ben szenvedő betegek bevonásával vizsgálták két, azonos felépítésű, III. fázisú, randomizált, kettősvak, placebokontrollos vizsgálat (INPULSIS-1 [1199.32] és INPULSIS-2 [1199.34]) keretében. Azokat a betegeket, akiknél a kiindulási erőltetett vitálkapacitás (Forced Vital Capacity, FVC) értéke a várt érték 50% -a alatt volt, vagy a kiindulási szén-monoxid diffúziós kapacitás (hemoglobinszintre korrigált DLCO) a várt érték 30% -a alatt volt, kizárták a vizsgálatokból. A betegeket 3:2 arányban randomizálták a nintedanib 150 mg vagy placebo napi kétszeri adagolásával, 52 héten át végzett kezelésre.

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás csökkenésének éves üteme volt. A fő másodlagos végpontok a légzőszervi tüneteket felmérő kérdőív, a Saint George's Respiratory Questionnaire

(SGRQ) összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező változás és az első akut IPF exacerbációig eltelt idő volt.

Az FVC-csökkenés éves üteme

Az FVC csökkenésének éves üteme (ml-ben) szignifikánsan alacsonyabb volt a nintedanib-kezelésben részesülő betegek esetében, mint a placebo-t kapó betegeknél. A kezelés hatása mindkét vizsgálatban következetesen érvényesült. Az egyes vizsgálatokban kapott és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd a 3. táblázatot.

**3. táblázat: Az FVC éves csökkenési üteme (ml) az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai – kezelt betegek**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített	
	Placebo	Nintedanib Naponta kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg
Az elemzésbe bevont betegek száma	204	309	219	329	423	638
Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya <sup>1</sup> (SE)	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Összehasonlítás placebohoz képest						
Eltérés <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
95%-os CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-érték		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

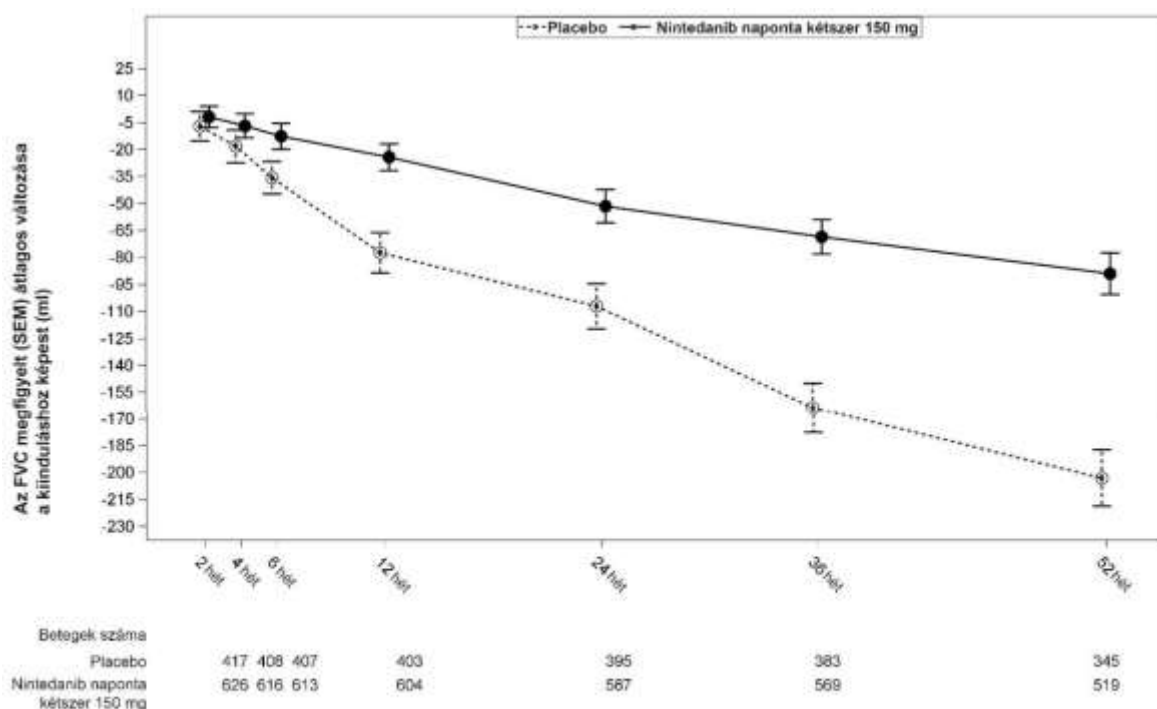
<sup>1</sup> Random koefficiens regressziós modell alapján meghatározva.

CI: konfidenciaintervallum

Egy szenzitivitási elemzésben, melynek során az 52. héten hiányos adatokkal rendelkező betegeknél azt feltételezték, hogy az FVC utolsó mért adat utáni csökkenése az összes placeboval kezelt betegnél bekövetkező csökkenéssel azonos mértékű, a csökkenés éves ütemének nintedanib és placebo közti korrigált különbsége 113,9 ml/év (95%-os CI: 69,2; 158,5) volt az INPULSIS-1 és 83,3 ml/év (95%-os CI: 37,6; 129,0) az INPULSIS-2 vizsgálatban.

Lásd az 1. ábrát a kiindulási állapothoz képest tapasztalt változás alakulását illetően a két kezelési csoportban, az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatok összesített elemzése alapján.

1. ábra: Az FVC-ben a kiindulási értékhez képest megfigyelt átlagos (standard hiba) változás (ml) az idő függvényében az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatok összesített adatai alapján



bid = naponta kétszer

#### FVC-reszponderelemzés

Az FVC alapján reszponder betegek – definíció szerint akiknél az FVC várt %-os értékében bekövetkező csökkenés nem nagyobb mint 5% (IPF-ban a mortalitás kockázatnövekedését jelző küszöbérték) – aránya mindkét INPULSIS-vizsgálatban szignifikánsan magasabb volt a nintedanib-csoportban, mint a placebo-csoportban. Hasonló eredményeket figyeltek meg a konzervatív 10%-os küszöbértéket alkalmazó elemzésekben. Az egyes vizsgálatok eredményeit és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd a 4. táblázatot.

4. táblázat: Az FVC reszponderek aránya az 52. héten az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai – kezelt betegek

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített	
	Placebo	Nintedanib napi kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib napi kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib napi kétszer 150 mg
Az elemzésbe bevont betegek száma	204	309	219	329	423	638
<b>5%-os küszöbérték</b>						
Az FVC-reszponderek <sup>1</sup> száma (%)	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Összehasonlítás placebohoz képest						
Esélyhányados		1,85		1,79		1,84
95%-os CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)

p-érték <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>10%-os küszöbérték</b>						
Az FVC-reszponderek <sup>1</sup> száma (%)	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Osszehasonlítás placebóhoz képest						
Esélyhányados		1,91		1,29		1,58
95%-os CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-érték <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup> Reszponderek azok a betegek, akiknél az FVC %-os értékében bekövetkező abszolút csökkenés nem nagyobb mint 5% vagy nem nagyobb mint 10%, a küszöbértéktől függően, és az FVC értékelését az 52. héten elvégezve.

<sup>2</sup> Logisztikus regresszió alapján.

A progresszióig eltelt idő ( $\geq 10\%$ -os abszolút csökkenés az FVC várt érték %-ában kifejezve vagy elhalálozás)

A progresszió kockázata mindkét INPULSIS-vizsgálatban statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a nintedanibbal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezeltéknél. Az összesített elemzésben a relatív házárd (HR) 0,60 volt, ami placebóhoz képest a progresszió kockázatának 40%-os csökkenését jelzi a nintedanibbal kezelt betegeknél.

**5. táblázat: Az 52 hét során a várt FEV százalékos értékében bekövetkező, legalább 10%-os abszolút csökkenést elérő vagy elhalálozó betegek gyakorisága, valamint az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatban a progresszióig eltelt idő elemzése, illetve a vizsgálatok összesített adatai – kezelt betegek**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített	
	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg
Veszélyeztetett betegek száma	204	309	219	329	423	638
Nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Osszehasonlítás placebóhoz képest <sup>1</sup>						
p-érték <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Relatív házárd <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95%-os CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

<sup>1</sup> 372 napig (52 hét + 7 nap ráhagyás) gyűjtött adatokon alapul.

<sup>2</sup> Lograng-próbán alapul.

<sup>3</sup> Cox-féle regressziós modellen alapul.

Az SGRQ-összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett változás Az INPULSIS-vizsgálatok összesített elemzésében a kiindulási SGRQ pontszáma 39,51 volt a nintedanib-csoportban, és 39,58 volt a placebocsoportban. Az SGRQ összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett becült átlagos változás kisebb mértékű volt a nintedanib-csoportban (3,53), mint a placebocsoportban (4,96), a két kezelési csoport közötti különbség  $-1,43$  volt (95%-os CI:  $-3,09$ ;  $0,23$ ;  $p = 0,0923$ ). A nintedanib egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatása az SGRQ összpontszám alapján mérve összességében csekély, és a placebóhoz képest kisebb mértékű rosszabbodást jelez.

### Az első akut IPF-exacerbációig eltelt idő

Az INPULSIS vizsgálatok összesített elemzésében az első akut exacerbáció számszerűen alacsonyabb kockázatát figyelték meg a nintedanibbal kezelt betegeknél, mint a placebót kapó betegeknél. Az egyes vizsgálatok eredményeit és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd a 6. táblázatot.

**6. táblázat: Az 52 hét során akut IPF-exacerbációt mutató betegek előfordulási gyakorisága és az első exacerbációig eltelt idő elemzése a vizsgáló által az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatban jelentett események, illetve a vizsgálatok összesített adatai alapján – kezelt betegek**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített	
	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg
Veszélyeztetett betegek száma	204	309	219	329	423	638
Nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Összehasonlítás placebóhoz képest <sup>1</sup>						
p-érték <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Relatív házár <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95%-os CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

<sup>1</sup> 372 napig (52 hét + 7 nap ráhagyás) gyűjtött adatokon alapul.

<sup>2</sup> Lograng-próbán alapul.

<sup>3</sup> Cox-féle regressziós modellen alapul.

Egy előre meghatározott szenzitívítási elemzésben az 52 héten belül legalább 1 pozitívan elbírált exacerbációval rendelkező betegek előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (a betegek 1,9%-a), mint a placebocsoportban (a betegek 5,7%-a). A pozitívan elbírált exacerbáció típusú eseményekig eltelt idő elemzése az összesített adatok alapján 0,32-os relatív házárdot (hazard ratio, HR) eredményezett (95%-os CI: 0,16; 0,65; p = 0,0010).

### Túlélési elemzés

Az INPULSIS-vizsgálatok túlélési adatainak előre meghatározott összesített elemzésében az 52 hét alatti összmortalitás alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (5,5%), mint a placebocsoportban (7,8%). A halálozásig eltelt idő elemzése 0,70-os HR-t eredményezett (95%-os CI: 0,43; 1,12; p = 0,1399). Az összes túlélési végpont (például a kezelés alatti mortalitás és a légzőszervi okból bekövetkező mortalitás) eredménye következetes számszerű különbséget mutatott a nintedanib javára.

**7. táblázat: Az 52 hét alatti összhazár az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai – kezelt betegek**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített	
	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg	Placebo	Nintedanib Napi kétszer 150 mg
Kockázatnak kitett betegek száma	204	309	219	329	423	638

Nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Összehasonlítás placebóhoz képest <sup>1</sup>						
p-érték <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Relatív házár <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
95%-os CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

<sup>1</sup> 372 napig (52 hét + 7 nap ráhagyás) gyűjtött adatokon alapul.

<sup>2</sup> Lograng-próbán alapul.

<sup>3</sup> Cox-féle regressziós modellen alapul.

#### A nintedanib hosszú távú alkalmazása IPF-ben szenvedő betegeknél (INPULSIS-ON)

A nintedanib nyílt, kiterjesztett vizsgálatában 734 IPF-ben szenvedő beteg vett részt. Azon betegek, akik befejezték valamely INPULSIS vizsgálat 52 hetes kezelési időszakát, nyílt elrendezésben nintedanib-kezelésben részesültek az INPULSIS-ON kiterjesztett vizsgálat során. A nintedanibbal kezelt betegek medián expozíciós ideje mind az INPULSIS, mind az INPULSIS-ON vizsgálatokban 44,7 hónap volt (tartomány: 11,9–68,3). A feltáró hatékonysági végpontok magukban foglalták az FVC 192 hét alatt végbement csökkenésének éves ütemét, amely –135,1 (5,8) ml/év volt minden kezelt beteg esetén, és amely összhangban állt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban nintedanibbal kezelt betegek FVC-csökkenésének éves ütemével (–113,6 ml/év). Az INPULSIS-ON vizsgálat során a nintedanibhoz köthető nemkívánatos események profilja konzisztens volt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban tapasztaltakkal.

#### IPF-es betegek előrehaladott tüdőfunkció-károsodással (INSTAGE)

Az INSTAGE egy előrehaladott tüdőfunkció-károsodású (DLCO a várt érték  $\leq 35\%$ -a) IPF-es betegeken végzett, 24 héten át tartó, multicentrikus, multinacionális, prospektív, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálat volt. 136 beteget kezeltek nintedanib-monoterápiával. Az elsődleges végpont eredménye a Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) összpontszámának –0,77 egységgel történő csökkenését jelezte a 12. héten, a korrigált átlag kiindulástól számított abszolút változása alapján. Egy post hoc összehasonlítás kimutatta, hogy e betegeknél az FVC csökkenése megfelelt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban kevésbé előrehaladott betegségben szenvedő és nintedanibbal kezelt betegek FVC csökkenésének. A nintedanib biztonságossági és tolerálhatósági profilja előrehaladott tüdőfunkció-károsodásban szenvedő IPF-es betegeknél megfelelt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban megfigyelttel.

#### A IV. fázisú INJOURNEY elnevezésű, napi 2×150 mg nintedanib és hozzáadott pirfenidon 12 héten át történő alkalmazásával végzett vizsgálatból származó további adatok

A nintedanib és pirfenidon egyidejű alkalmazását egy korai fázisú, nyílt, randomizált, vizsgálatban értékelték, amelyben 105 beteg részvételével 12 héten át napi 2×150 mg és pirfenidon (napi 3×801 mg-ig emelve) kombinációját hasonlították össze az önmagában adott napi 2×150 mg nintedanibbal. Az elsődleges végpont a gastrointestinalis nemkívánatos eseményeket tapasztaló betegek százalékos aránya volt a kiindulástól számított 12. héten. A gastrointestinalis nemkívánatos események gyakoriak voltak, és az egyes elemek korábban leírt biztonságossági profiljával egyezést mutattak. A hasmenés, hányinger és hányás voltak a leggyakoribb nemkívánatos események a nintedanib és pirfenidon kombináció esetén az önmagában adott nintedanibhoz képest.

Az FVC kiindulási állapottól a 12. hétig tapasztalt abszolút változásainak középértéke (standard hibával) –13,3 (17,4) ml volt a nintedanib és pirfenidon együttes adásakor (n = 48), míg –40,9 (31,4) ml volt a csak nintedanibbal kezeltknél (n = 44).

#### Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (ILD-k)

A nintedanib klinikai hatásosságát egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibroticus ILD-k esetében egy kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (INBUILD) vizsgálták. Az IPF-ben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. Azokat a krónikus fibroticus ILD-kben szenvedő betegeket választották be, akiknél a nagy felbontású mellkas komputertomográfias (HRCT) vizsgálat



segítségével észlelt fibrózis jelentős mértékű (a fibrotikus képletek meghaladják a 10%-ot), és a progresszió klinikai jeleit mutatták (definíció szerint:  $\geq 10\%$  FVC-csökkenés,  $\geq 5\% - < 10\%$  FVC-csökkenés romló tünetekkel vagy képalkotó vizsgálati eredményekkel, vagy romló tünetek és romló képalkotó vizsgálati eredmények a szűrést megelőző 24 hónapban). Feltétel volt még, hogy a betegek FVC-értéke a várt érték legalább 45%-a legyen, illetve a DLCO értéke a várt érték  $\geq 30\%$ -a és  $< 80\%$ -a közé essen. Szintén feltétel volt a betegek progressziója, a klinikai gyakorlat alapján a beteg releváns ILD-jének megfelelő kezelése ellenére.

Összesen 663 beteget randomizáltak 1:1 arányban a legalább 52 hétig naponta kétszer 150 mg nintedanibot vagy placebót kapó csoportokba. A medián nintedanib-kitettség a teljes vizsgálat során 17,4 hónap, az átlag nintedanib-kitettség a teljes vizsgálat során pedig 15,6 hónap volt. A randomizáció rétegzése a HRCT-vizsgálaton megfigyelt fibroticus mintázat alapján történt központi értékelés szerint. A HRCT alapján szokványos interstitialis pneumoniára (UIP) jellemző fibroticus mintázattal rendelkező 412 beteget, illetve a HRCT alapján egyéb fibroticus mintázattal rendelkező 251 beteget randomizálták. Ebben a vizsgálatban 2 primer populációpárt határoztak meg: valamennyi beteg (a teljes populáció), valamint a HRCT alapján UIP-re jellemző fibroticus mintázatot mutató betegek. A HRCT alapján egyéb fibroticus mintázatot mutató betegek képezték a „komplementer” populációt.

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás (FVC) csökkenésének éves üteme (ml) volt 52 hét alatt. A fő másodlagos végpontok a King’s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) kérdőív összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező abszolút változás, az ILD első akut exacerbációjáig vagy a halálig eltelt idő az 52 hét alatt, valamint a halálig eltelt idő az 52 hét alatt.

A betegek átlagos (standard deviáció [SD, min–max]) életkora 65,8 (9,8; 27–87) év volt, az FVC várt százalékos átlaga pedig 69,0% (15,6, 42–137) volt. Az ILD háttérében álló alapdiagnózisok a vizsgálatban részvevő csoportokban a hiperszenzitív pneumonitis (26,1%), autoimmun ILD (25,6%), idiopathiás nonspecifikus interstitialis pneumonia (18,9%), nem besorolható idiopathiás interstitialis pneumonia (17,2%), valamint egyéb ILD (12,2%).

Az INBUILD vizsgálat tervezésekor és végrehajtásakor nem volt cél, hogy bizonyítsák a nintedanib előnyét az egyes diagnosztikai alcsoportokban. Az ILD diagnózisok alapján felállított alcsoportokban következetesen hatásosnak mutatkozott a kezelés. A nintedanib tekintetében nagyon korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a nagyon ritka progresszív, fibrotizáló ILD-k esetében.

#### Az FVC-csökkenés éves üteme

Az FVC csökkenésének éves üteme (ml-ben) 52 héten át vizsgálva szignifikánsan, 107,0 ml-rel alacsonyabb volt a nintedanib-kezelésben részesülő betegek esetében, mint a placebót kapó betegeknél (8. táblázat), ami 57,0%-os relatív kezelési hatékonyságnak felel meg.

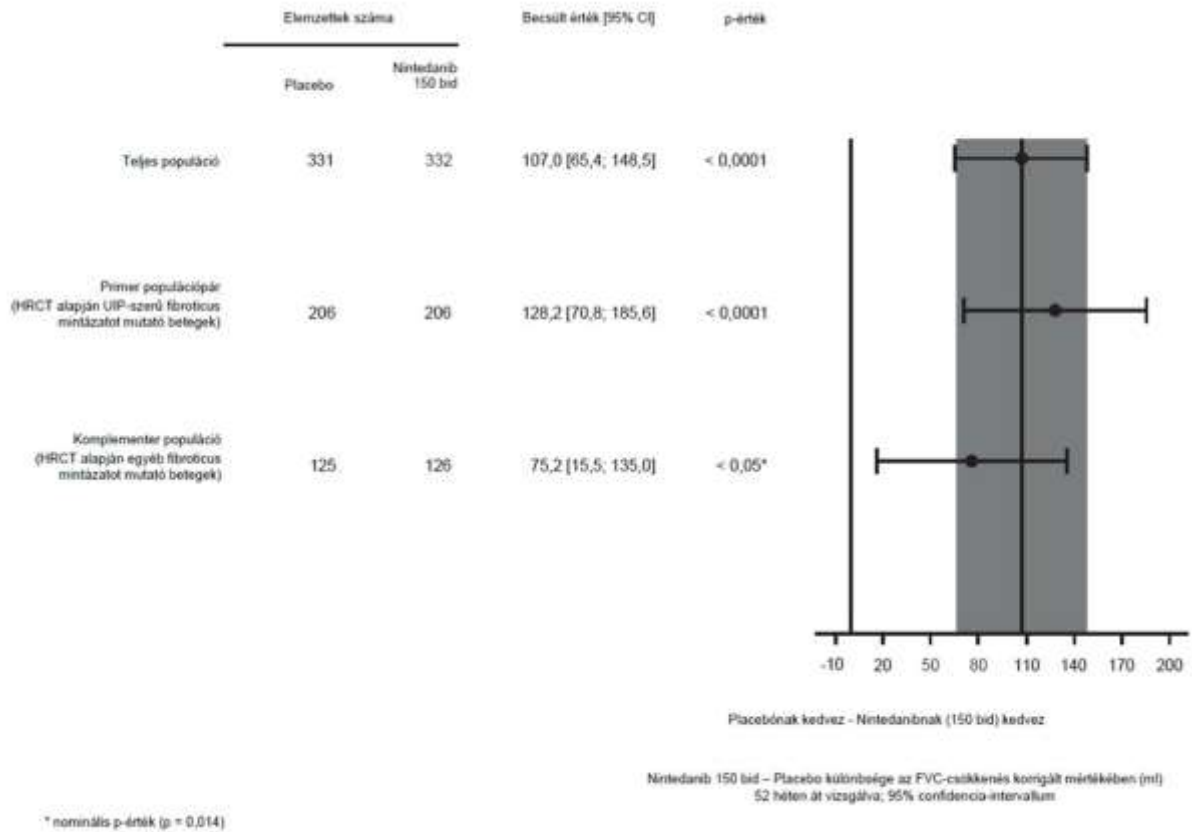
**8. táblázat: Az FVC-csökkenés éves üteme (ml) 52 héten át vizsgálva**

	Placebo	Nintedanib napi kétszer 150 mg
Az elemzésbe bevont betegek száma	331	332
Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya <sup>1</sup> (SE)	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Összehasonlítás placebóhoz képest		
Eltérés <sup>1</sup>		107,0
95%-os CI		(65,4; 148,5)
p-érték		< 0,0001

<sup>1</sup> Random regressziós koefficiensen alapul, a kezelés rögzített kategorikus hatásaival, HRCT mintázattal, az eltelt időben rögzített folyamatos hatásokkal, kiindulási FVC-vel (ml), valamint beleértve a kezelés–idő és kiindulás– idő interakciókat.

Hasonló értékeket figyeltek meg a HRCT alapján UIP-szerű fibroticus mintázatot mutató elsődleges populációpárban. A kezelés hatása megfelelt a HRCT alapján egyéb fibroticus mintázatot mutató „komplementer” populációval (interakciós p-érték: 0,2268) (2. ábra).

**2. ábra Az FVC-csökkenés éves ütemének (ml) fasor-ábrája 52 héten át vizsgálva a betegpopulációkban**

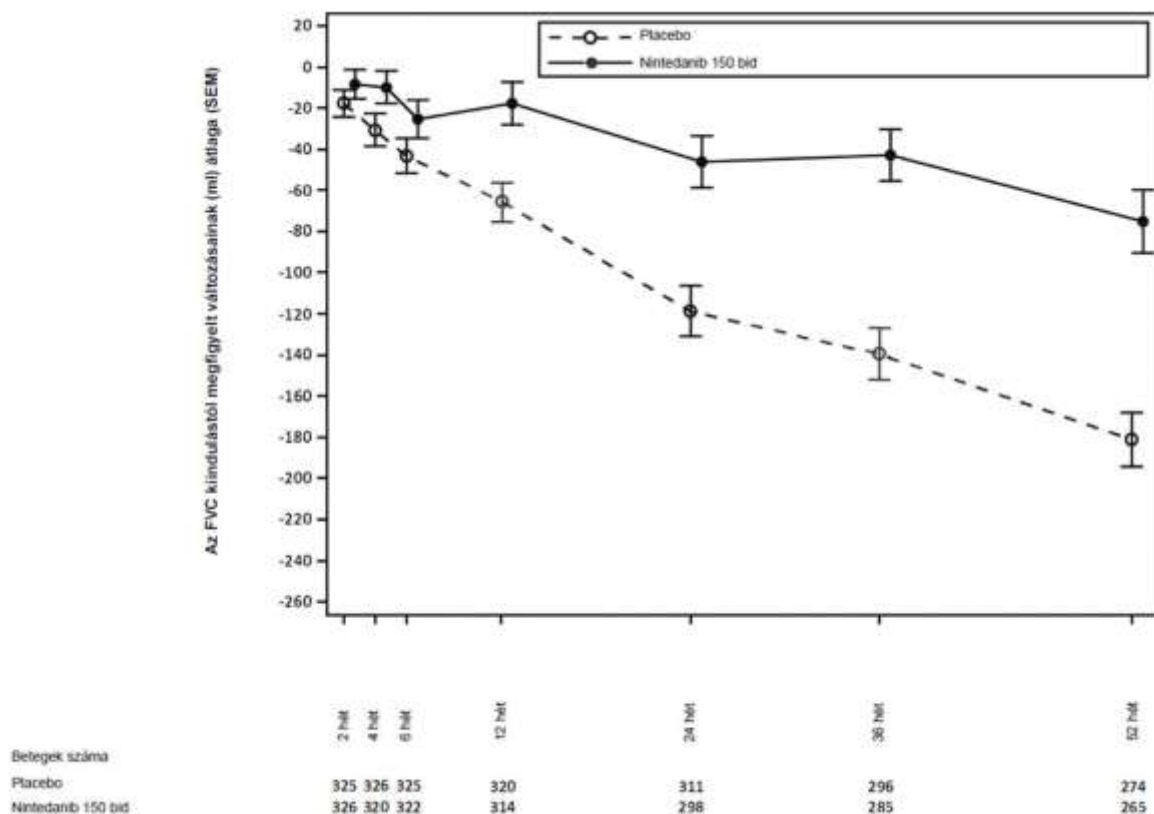


bid = naponta kétszer

A nintedanibnak az FVC éves csökkenési ütemét mérséklő hatásának eredményét valamennyi előre meghatározott szenzitívitás elemzés megerősítette, és hasonló eredmények voltak megfigyelhetők az előre meghatározott hatékonysági alcsoportokban: nem, életkori csoport, rassz, az FVC várt %-os kiindulási értéke és a csoportok ILD háttérében álló eredeti alapdiagnózisai.

A 3. ábra az FVC változásának alakulását mutatja be a kiinduláshoz képest az idő függvényében a kezelési csoportokban.

3. ábra Az FVC kiindulástól az 52. hétig megfigyelt változásának (ml) átlaga (SEM)



bid = naponta kétszer

Emellett a nintedanib kedvező hatását figyelték meg az FVC várt %-os értéke korrigált átlagának abszolút változására a kiindulástól az 52. hétig. Az FVC várt %-os értéke korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (-2,62%) mint a placebo-csoportban (-5,86%). A korrigált átlag kezelési csoportok közötti különbsége 3,24 (95%-os CI: 2,09; 4,40, nominális  $p < 0,0001$ ) volt.

#### FVC-responder elemzés

Az FVC alapján responder betegek – definíció szerint akiknél az FVC várt %-os értékében bekövetkező relatív csökkenés nem nagyobb mint 5% – aránya magasabb volt a nintedanib-csoportban, mint a placebo-csoportban. Hasonló eredményeket figyeltek meg a 10%-os küszöbértéket alkalmazó elemzésekben (9. táblázat).

9. táblázat: Az FVC reszpondek aránya az 52. héten az INBUILD vizsgálatban

	Placebo	Nintedanib napi kétszer 150 mg
Az elemzésbe bevont betegek száma	331	332
<b>5%-os küszöbérték</b>		
FVC-reszpondek száma (%) <sup>1</sup>	104 (31,4)	158 (47,6)
Összehasonlítás placebohoz képest		
Esélyhányados <sup>2</sup>		2,01
95%-os CI		(1,46; 2,76)
Nominális p-érték		< 0,0001

<b>10%-os küszöbérték</b>		
FVC reszponderek száma (%) <sup>1</sup>	169 (51,1)	197 (59,3)
Összehasonlítás placebóhoz képest		
Esélyhányados <sup>2</sup>		1,42
95%-os CI		(1,04; 1,94)
Nominális p-érték		0,0268

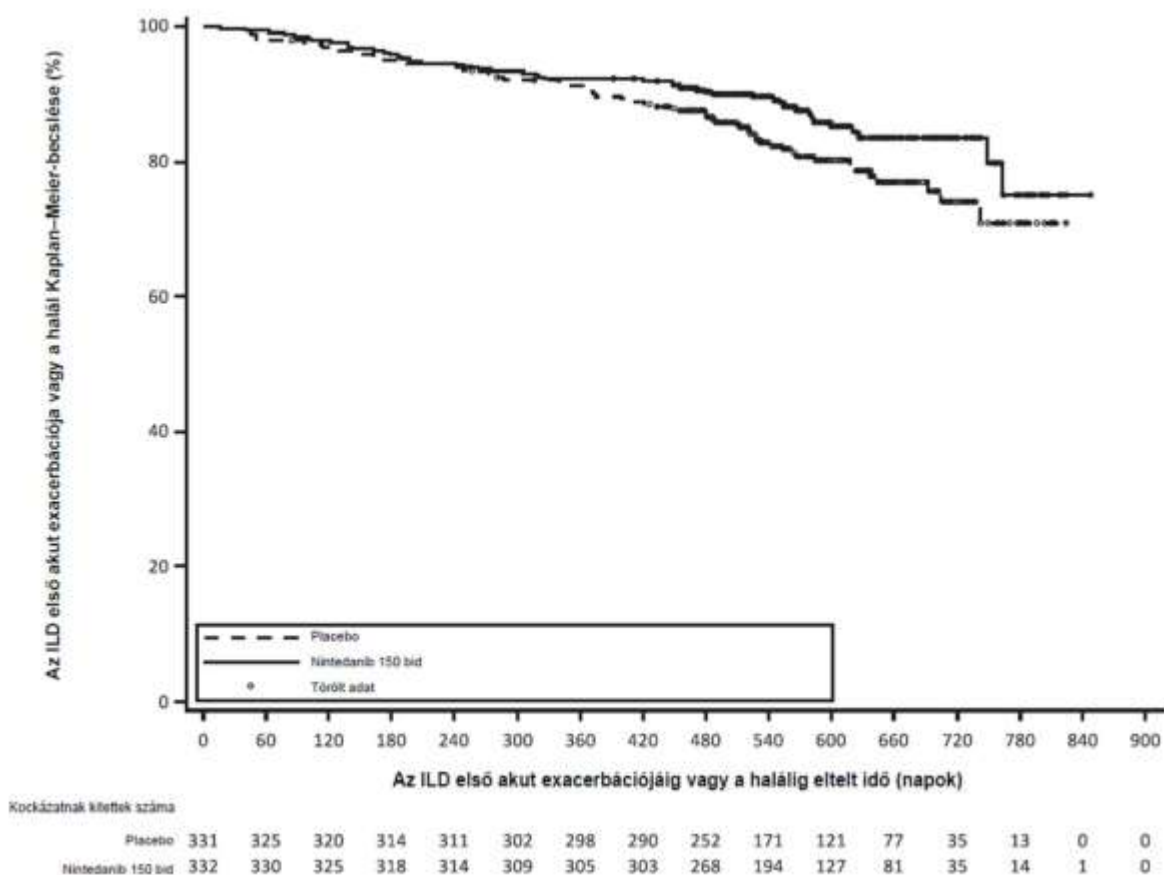
<sup>1</sup> Reszponderek azok a betegek, akiknél az FVC %-os értékében bekövetkező relatív csökkenés nem nagyobb mint 5% vagy nem nagyobb mint 10%, a küszöbértéktől függően, és az FVC értékelését az 52. héten elvégezve (azok a betegek, akiknek nincsenek 52. heti adataik nem reszpondereknek tekintendők).

<sup>2</sup> Logisztikus regresszió alapján, az FVC várt %-os kiindulási értéke folytonos kovariáns, a HRCT mintázat pedig bináris kovariáns.

#### Az ILD első akut exacerbációjáig vagy a halálig eltelt idő

A teljes vizsgálat során azoknak a betegeknek az aránya, akiknél legalább egy ILD első akut exacerbációt vagy halált regisztráltak, 13,9% volt a nintedanib-csoportban és 19,6% a placebocsoportban. A HR értéke 0,67 (95%-os CI: 0,46; 0,98; nominális p = 0,0387), ami az ILD első akut exacerbációja vagy halál kockázatának 33%-os csökkenését jelzi a nintedanibot kapó betegeknél a placebót kapó betegekhez képest (4. ábra).

**4. ábra** Az ILD első akut exacerbációjáig vagy a halálig eltelt idő Kaplan–Meier-görbéje a teljes vizsgálat során



bid = naponta kétszer

### Túlélési elemzés

A halálozás kockázata alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban, mint a placebocsoportban. A HR értéke 0,78 volt (95%-os CI: 0,50; 1,21; nominális  $p = 0,2594$ ), ami a halálozás kockázatának 22%-os csökkenését jelzi a nintedanibot kapó betegeknek a placebót kapó betegekhez képest.

### Progresszióig eltelt idő (az FVC várt értékében bekövetkező $\geq 10\%$ abszolút csökkenés) vagy halálozás

Az INBUILD vizsgálatban a progresszió (a várt FCV %-os értékében bekövetkező  $\geq 10\%$  abszolút csökkenés) vagy halálozás kockázata lecsökkent a nintedanibbal kezelt betegeknek. Az eseménnyel rendelkező betegek aránya 40,4% volt a nintedanib-csoportban és 54,7% a placebocsoportban. A HR értéke 0,66 volt (95%-os CI: 0,53; 0,83;  $p = 0,0003$ ), ami a progresszió (a várt FCV %-os értékében bekövetkező  $\geq 10\%$  abszolút csökkenés) vagy a halálozás kockázatának 34%-os csökkenését jelzi a nintedanibot kapó betegeknek a placebót kapó betegekhez képest.

### Életminőség

A K-BILD összpontszám korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig  $-0,79$  egység volt a placebocsoportban és  $0,55$  a nintedanib-csoportban. A kezelési csoportok közötti különbség  $1,34$  volt (95%-os CI:  $-0,31$ ;  $2,98$ ; nominális  $p = 0,1115$ ).

A Living with pulmonary fibrosis (L-PF) tünetek dyspnoéa vonatkozó doménjének pontszáma korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig  $4,28$  volt a nintedanib-csoportban, a placebocsoport  $7,81$  értékéhez képest. A csoportok közötti korrigált átlagkülönbség a nintedanib javára  $-3,53$  volt (95%-os CI:  $-6,14$ ;  $-0,92$ ; nominális  $p = 0,0081$ ). Az L-PF tünetek köhögésre vonatkozó doménjének pontszáma korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig  $-1,84$  volt a nintedanib-csoportban a placebocsoport  $4,25$  értékéhez képest. A csoportok közötti korrigált átlagkülönbség a nintedanib javára  $-6,09$  volt (95%-os CI:  $-9,65$ ;  $-2,53$ ; nominális  $p = 0,0008$ ).

### Szisztémás sclerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD)

A nintedanib klinikai hatásosságát SSc-ILD-ben szenvedő betegek körében egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (SENSCIS) vizsgálták. A betegeket az Amerikai Reumatológiai Kollégium/Európai Reumaellenes Liga (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2013. évi SSc klasszifikációs kritériumai és az elmúlt 12 hónapban elvégzett nagy felbontású mellkasi komputertomográfiai (HRCT) vizsgálat alapján diagnosztizálták SSc-ILD-vel. Összesen 580 beteget randomizáltak 1:1 arányban a legalább 52 hétig naponta kétszer 150 mg nintedanibot vagy placebót kapó csoportokba, melyből 576 beteg kapott kezelést. A randomizáció rétegzése az antitopoizomeráz antitest státusz (ATA) alapján történt. Az egyes betegek legfeljebb 100 hétig maradtak a kettős-vak vizsgálati kezelésben (medián nintedanib-kitétség: 15,4 hónap; átlag nintedanib-kitétség: 14,5 hónap).

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás (FVC) csökkenésének éves üteme volt 52 hét alatt. A fő másodlagos végpontok a módosított Rodnan-Skin-score értékben (mRSS) a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező abszolút változás és a Saint George légzőszervi kérdőív (SGRQ) összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező abszolút változás volt.

Az összes beteg 75,2%-a nő volt. Az átlagos (standard deviáció [SD, min–max]) életkor  $54,0$  ( $12,2$ ;  $20$ – $79$ ) év volt. Összességében a betegek 51,9%-ának volt diffúz, bőrt érintő szisztémás sclerosisa (SSc), és 48,1%-ának volt limitált, bőrt érintő SSc-je. Egy nem Raynaud tünet első megjelenésétől eltelt átlagos (SD) idő  $3,49$  ( $1,7$ ) év volt. A betegek 49,0%-a a kiinduláskor stabil mikofenolát-kezelésben részesült (46,5% mikofenolát-mofetil, 1,9% nátrium-mikofenolát, valamint 0,5% mikofenolsav). A kiinduláskor mikofenolát-kezelést kapó és nem kapó betegek biztonságossági profilja hasonló volt.

### Az FVC-csökkenés éves üteme

Az FVC csökkenésének éves üteme (ml-ben) 52 héten át vizsgálva szignifikánsan,  $41,0$  ml-rel alacsonyabb volt a nintedanib-kezelésben részesülő betegek esetében, mint a placebót kapó betegeknek (10. táblázat), ami 43,8%-os relatív kezelési hatékonyságnak felel meg.

**10. táblázat: Az FVC-csökkenés éves üteme (ml) 52 héten át vizsgálva**

	Placebo	Nintedanib napi kétszer 150 mg
Az elemzésbe bevont betegek száma	288	287
Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya <sup>1</sup> (SE)	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Összehasonlítás placebóhoz képest		
Eltérés <sup>1</sup>		41,0
95%-os CI		(2,9; 79,0)
p-érték		<0,05

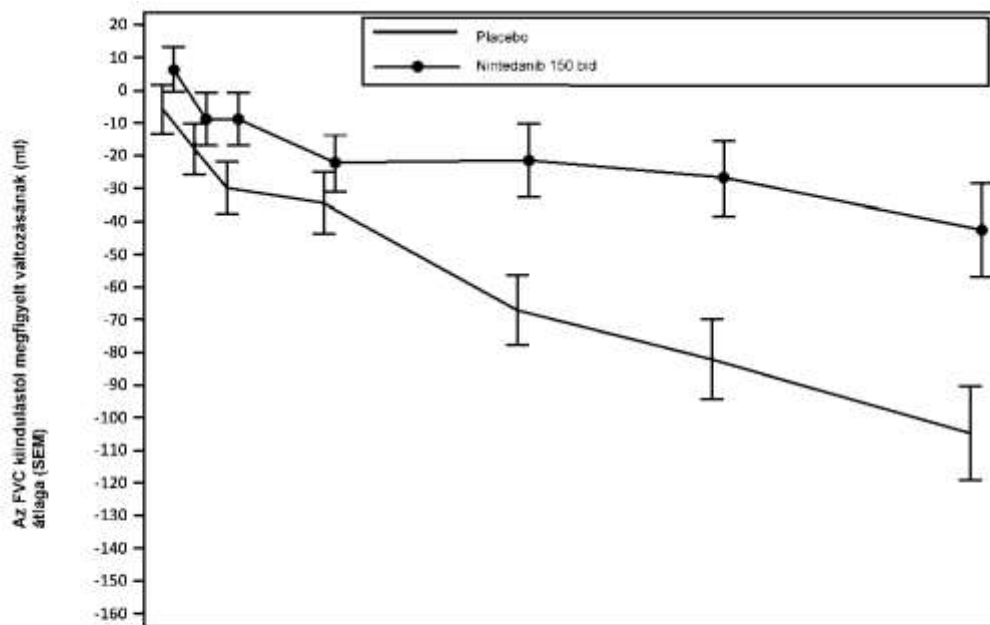
<sup>1</sup> Random regressziós koefficiensen alapul, a kezelés rögzített kategorikus hatásaival, ATA-státusszal, nemmel, az eltelt időben rögzített folyamatos hatásokkal, kiindulási FVC-vel (ml), életkorral, magassággal, valamint beleértve a kezelés–idő- és kiindulás–idő-interakciókat. A betegspecifikus elemekre és időre (mint változókra) vonatkozó random hatást figyelembe vették. Az egy-egy betegen belüli hibák modellezése egy strukturálatlan variancia–kovariancia mátrixszal történt. Az egyének közötti variabilitás modellezése egy variancia–komponensek variancia–kovariancia mátrixszal történt.

A nintedanib hatása az FVC éves csökkenési ütemének mérséklésére hasonló volt az egyes előre meghatározott szenzitivitási elemzésekhez, és nem figyeltek meg heterogenitást az előre meghatározott alcsoportokban (pl. életkor, nem vagy mikofenolát-használat).

Hasonló hatásokat figyeltek meg más tüdőfunkciós végpontokra (pl. az FVC ml-ben kifejezett abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig [11. táblázat, 5. ábra]) és az 52 hetes időtartam alatt várt az FVC %-ban kifejezett csökkenési ütemére, (12. táblázat) ami további bizonyítékul szolgál a nintedanib SSc-ILD-progressziót lassító hatásaira. A nintedanib-csoportban kevesebb beteget érintett az FVC-nek a várt érték 5%-ánál nagyobb abszolút csökkenése (20,6% a nintedanib-csoportban vs. 28,5% a placebo-csoportban; OR = 0,65, p = 0,0287). Az FVC ml-ben kifejezett, 10%-nál nagyobb relatív csökkenése összehasonlítható volt a csoportok között (16,7% a nintedanib-csoportban vs. 18,1% a placebo-csoportban; OR = 0,91, p-érték = 0,6842). Ezen analízisek során az 52. héten hiányzó FVC-értékeket a betegnek a kezelés alatt kapott legrosszabb értékével pótolták.

A 100 héten át (a SENSICIS vizsgálat maximális kezelési időtartama) kinyert adatok feltáró elemzése arra utal, hogy a nintedanibnak az SSc-ILD progressziójára a kezelés alatt kifejtett csökkentő hatása az 52. hét után is fennállt.

**5. ábra: Az FVC kiindulástól az 52. hétig megfigyelt változásának (ml) átlaga (SEM)**



Betegek száma	2 hét	4 hét	6 hét	12 hét	24 hét	36 hét	52 hét
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 bid	283	281	273	278	265	262	241

bid = naponta kétszer

**11. táblázat: Az FVC kiindulástól az 52. hétig bekövetkezett abszolút változása (ml)**

	Placebo	Nintedanib napi kétszer 150 mg
Az elemzésbe bevont betegek száma	288	288
Kiindulási átlag (SD)	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Az 52 hét során tapasztalt csökkenés átlaga <sup>1</sup> (SE)	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Összehasonlítás placebóhoz képest		
Átlag <sup>1</sup>		46,4
95% -os CI		(8,1; 84,7)
p-érték		< 0,05

<sup>1</sup> Ismételt mérések kevert modelljén (MMRM) alapul az ATA-státusz, vizit, kezelés-vizit interakció, kiindulás-vizit interakció, életkor, nem és magasság kategorikus hatásaival. Az ismételt mérés a vizit során történt. A betegen belüli hibák modellezése egy strukturálatlan variancia-kovariancia mátrixsal történt. A korrigált átlag meghatározása az összes, a modellben elemzett beteg alapján történt (nem csak a kiindulási értékkel és az 52. heti méréssel rendelkező betegek alapján).

**12. táblázat: Az FVC éves csökkenési üteme (várt %) 52 héten keresztül vizsgálva**

	Placebo	Nintedanib napi kétszer 150 mg
Az elemzésbe bevont betegek száma	288	287
Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya <sup>1</sup> (SE)	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Összehasonlítás placebóhoz képest		

Eltérés <sup>1</sup>		1,15
95%-os CI		(0,09; 2,21)
p-érték		< 0,05

<sup>1</sup> Random regressziós koefficiensen alapul, a kezelés rögzített kategorikus hatásaival, ATA-státusszal, rögzített folyamatos hatásokkal az időre vonatkozóan, kiindulási FVC-vel (várt %), ideértve a kezelés–idő és kiindulás– idő interakciókat. A betegspecifikus elemekre és időre (mint változókra) vonatkozó random hatást figyelembe vették. A betegen belüli hibák modellezése egy strukturálatlan variancia–kovariancia mátrixsal történt. Az egyének közötti variabilitás modellezése egy variancia–komponensek variancia–kovariancia mátrixsal történt

#### A Módosított Rodnan-bőrponyszám (mRSS) változása a kiindulástól az 52. hétig

Az mRSS korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig hasonló volt a nintedanib-csoport (-2,17 [95%-os CI: -2,69; -1,65]) és a placebocsoport (-1,96 [95%-os CI: -2,48; -1,45]) között. A korrigált átlag kezelési csoportok közötti különbsége -0,21 (95%-os CI -0,94; 0,53; p = 0,5785) volt.

#### A St. George légzőszervi kérdőív (SGRQ) összpontszámának változása a kiindulástól az 52. hétig

Az SGRQ összpontszám korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig összehasonlítható volt a nintedanib-csoport (0,81 [95%-os CI -0,92; 2,55]) és a placebocsoport (-0,88 [95%-os CI -2,58; 0,82]) között. A korrigált átlag kezelési csoportok közötti különbsége 1,69 (95%-os CI: -0,73; 4,12; p = 0,1711) volt.

#### Túlélési elemzés

A mortalitás a teljes vizsgálat során hasonló volt a nintedanib (N = 10; 3,5%) és a placebocsoportban (N = 9; 3,1%). A halálozásig eltelt idő elemzése a teljes vizsgálatra nézve 1,16-os HR-t eredményezett (95%-os CI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

#### QT-intervallum

Egy vesesejtes carcinómában szenvedő betegek bevonásával végzett célzott vizsgálatban a QT/QTc méréseket rögzítették, és kimutatták, hogy a nintedanib egyszeri 200 mg-os orális dózisa, valamint a 15 napon át, naponta kétszer alkalmazott 200 mg-os ismételt orális dózisa nem nyújtják meg a QTcF-intervallumot.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Nintedanib Accord vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől IPF-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

#### Felszívódás

A nintedanib lágyszárazanyag-kapszula formájában, étkezés után, szájon át bevéve körülbelül 2-4 óra elteltével érte el maximális plazmakoncentrációját (tartomány: 0,5-8 óra). Egészséges önkénteseknél a 100 mg-os dózis abszolút biohasznosulása 4,69% volt (90%-os CI: 3,615–6,078). A felszívódást és a biohasznosulást transzporter hatások és jelentős first-pass metabolizmus csökkenti. A nintedanib-expozíció növekedésével a dózissal arányos növekedést figyeltek meg (dózistartomány: napi egyszeri 50–450 mg és a napi kétszeri 150–300 mg). A dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció legkésőbb az adagolástól számított egy héten belül kialakult.

Táplálékbevitelt követően a nintedanib expozíciója körülbelül 20%-kal nőtt az éhgyomri állapotban történő alkalmazáshoz képest (CI: 95,3–152,5%), és a felszívódás elhúzódott (medián  $t_{max}$  éhgyomri állapotban: 2,00 óra; étkezés után: 3,98 óra).



### Eloszlás

A nintedanib legalább bifázisos diszpozíciós kinetikát követ. Intravénás infúzió után magas eloszlási térfogatot ( $V_{ss}$ : 1050 l, 45,0% gCV) figyeltek meg.

A nintedanib *in vitro* fehérjekötődése humán plazmában magas volt, 97,8%-os kötött frakcióval. A szérum albumin tekinthető a legfőbb kötőfehérjének. A nintedanib inkább a plazmában oszlik el, a vérplazma eloszlási arány 0,869.

### Biotranszformáció

A nintedanib esetében a fő metabolikus reakció az észterázok általi hidrolitikus hasítás, ami a BIBF 1202 szabad sav molekularészt eredményezi. A BIBF 1202-t ezt követően az uridin- 5'-difoszfoglükuronoziltransferáz enzimek (UGT-enzimek) – vagyis az UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 és UGT 1A10 – BIBF 1202 glükuroniddá alakítják át.

A nintedanib biotranszformációjáért csak kis mértékben felelősek a CYP-enzimek, közülük elsősorban a CYP 3A4 enzim vesz részt a biotranszformációban. A fő CYP-függő metabolitot humán ADME (felszívódás, eloszlás, biotranszformáció, elimináció) -vizsgálatban nem lehetett kimutatni a plazmában. *In vitro* a CYP-függő metabolizmus 5%-ot, ezzel szemben az észterek általi hasítás körülbelül 25%-ot tett ki. Preklinikai vizsgálatokban a nintedanib, a BIBF 1202 és a BIBF 1202 glükuronid nem gátolta, illetve nem is indukálta a CYP-enzimeket. A nintedanib és a CYP-szubsztrátok, CYP-inhibitorok, illetve CYP-induktorok között ezért nem várhatók gyógyszerkölcsönhatások.

### Elimináció

Intravénás infúziót követően a teljes plazma-clearance magas volt (CL: 1390 ml/perc; 28,8% gCV). A gyógyszer változatlan hatóanyagának 48 órán belüli, vizelettel történő kiválasztódása a dózis kb. 0,05% -a (31,5% gCV) volt orális, és a dózis kb. 1,4% -a (24,2% gCV) intravénás beadást követően; a renális clearance 20 ml/perc (32,6% gCV) volt. [ $^{14}$ C] nintedanib orális alkalmazását követően a gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás kiválasztódásának fő útja a széklettel/epével történő kiválasztódás volt (a dózis 93,4% -a; 2,61% gCV). A renális excretio kis mértékben (a dózis 0,649% -a, 26,3% gCV) járult hozzá a teljes clearance-hez. A teljes visszanyerési folyamat a dózis beadásától számított 4 napon belül volt befejezettnek (90% felettinek) tekinthető. A nintedanib terminális felezési ideje 10 és 15 óra között volt (gCV % kb. 50%).

### Linearitás/nonlinearitás

A nintedanib farmakokinetikája (PK) az idő függvényében lineárisnak tekinthető (vagyis az egyszeri dózissra vonatkozó adatok az ismételt dózisokra vonatkozó adatokból extrapolálhatóak). Ismételt alkalmazáskor a  $C_{max}$  esetében 1,04-szoros, az  $AUC_{\tau}$  esetében pedig 1,38-szoros volt az akkumuláció. A nintedanib mélyponti koncentrációi több mint egy éven át állandóak maradtak.

### Transzport

A nintedanib a P-gp szubsztrátja. A nintedanib ezen transzporterrel mutatott interakciós potenciálját illetően lásd a 4.5 pontot. A nintedanibról *in vitro* kimutatták, hogy nem szubsztrátja, illetve nem inhibitora az OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 vagy MRP-2 transzportereknek. A nintedanib a BCRP-nek sem szubsztrátja. *In vitro* csak az OCT-1-re, BCRP-re, és P-gp-re gyakorolt gyenge gátló hatást figyeltek meg, amelynek klinikai jelentősége vélhetően csekély. Ugyanez vonatkozik a nintedanib OCT-1 szubsztrátként való viselkedésére.

### Különleges betegcsoportokban végzett populációs farmakokinetikai elemzés

A nintedanib farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak egészséges önkénteseknél, IPF-ban, egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibroticusILD-kben, SSc-ILD-ben szenvedő betegeknek és rákos betegeknek. Egy IPF-ban és nem kissejtes tüdőcarcinómában (non small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő betegek bevonásával (N = 1191) végzett populációs farmakokinetikai elemzés és leíró jellegű vizsgálatok eredményei alapján a nintedanib-expozíciót nem befolyásolta a nem (testtömegre korrigálva), az enyhe és közepes fokú veseműködési zavar (a kreatinin-clearance alapján meghatározva), az alkoholfogyasztás és a P-gp genotípus.

Populációs farmakokinetikai elemzések a nintedanib-expozícióra gyakorolt közepes mértékű hatásokat mutattak az életkortól, a testtömegetől és az etnikai hovatartozástól függően (lásd alább). Az expozícióban megfigyelt nagymértékű egyének közötti változatosság alapján ezek a hatások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek (lásd 4.4 pont).

#### *Életkor*

A nintedanib-expozíció az életkorral lineárisan növekedett. Az  $AUC_{t,ss}$  45 éves betegek esetében 16%-kal csökkent, míg 76 éves betegek esetében 13%-kal nőtt a 62 éves medián életkorú betegekhez képest. Az elemzés által lefedett életkortartomány 29-től 85 évig terjedt. A populációnak körülbelül 5%-a volt 75 évesnél idősebb. Egy populációs farmakokinetikai modell alapján 75 éves és idősebb betegeknél a nintedanib-expozíció körülbelül 20-25%-os növekedését figyelték meg a 65 év alatti betegekhez képest.

Gyermekek és serdülők esetén vizsgálatokat nem végeztek.

#### *Testtömeg*

A testtömeg és a nintedanib-expozíció között fordított arányosságot figyeltek meg. Az  $AUC_{t,ss}$  50 kg-os betegek (5. percentilis) esetében 25%-kal nőtt, míg 100 kg-os betegek esetében (95. percentilis) 19%-kal csökkent a 71,5 kg-os medián testtömegű betegekhez képest.

#### *Etnikai csoportok*

A nintedanib-expozíció középértéke kínai, tajvani és indiai betegek esetében 33-50%-kal, japán betegek esetén 16%-kal magasabb volt, míg koreaiaknál 16-22%-kal alacsonyabb volt a fehér bőrű betegekhez képest (testtömege korrigálva). A fekete bőrű egyénektől származó adatok nagyon korlátozottak, de ugyanabba a tartományba esnek, mint a fehér bőrű betegeké.

#### *Májkárosodás*

Egy erre a célra kialakított, egyszeri dózissal végzett I. fázisú vizsgálatban egészséges önkéntesekkel összehasonlítva a nintedanib  $C_{max}$  és AUC-értékeken alapuló expozíciója 2,2-szer nagyobb volt az enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child–Pugh A stádium; 90%-os konfidenciaintervallum: 1,3–3,7 a  $C_{max}$  esetén, míg 1,2–3,8 az AUC esetén). Egészséges önkéntesekkel összehasonlítva a közepes mértékű (Child–Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő önkénteseknél a  $C_{max}$  AUC-értékeken alapuló expozíció 7,6-szor (90%-os konfidenciaintervallum: 4,4–13,2 a  $C_{max}$  esetén) és 8,7-szer nagyobb volt (90%-os konfidenciaintervallum 5,7–13,1 az AUC esetén). Súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak.

#### *Együttes kezelés pirfenidonnal*

Egy dedikált farmakokinetikai vizsgálatban a nintedanib és a pirfenidon egyidejű alkalmazását értékelték IPF-es betegek körében. Az 1. csoportban 1×150 mg nintedanibot kaptak a betegek a pirfenidon dózisának dinamikus egyensúlyi állapotban, napi 3×801 mg-ra történő emelése előtt és után (N = 20 kezelt beteg). A 2. csoportban napi 3×801 mg, dinamikus egyensúlyi állapotnak megfelelő pirfenidon-kezelést kaptak, és farmakokinetikai elemzésen estek át legalább 7 nappal a napi 2×150 mg nintedanibbal történő egyidejű kezelés (N = 17 kezelt beteg) előtt és után. Az 1. csoportban a nintedanib  $C_{max}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90% konfidenciaintervallummal [CI]) 93% (57%–151%) volt, a nintedanib  $AUC_{0-tz}$ -értékeinek esetében pedig 96% (70%–131%) (n = 12 az intraindividuális összehasonlításban). A 2. csoportban a pirfenidon  $C_{max,ss}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90%-os CI) 97% (86%–110%), a pirfenidon  $AUC_{t,ss}$ -értékeinek esetében pedig 95% (86%–106%) (n = 12 az intraindividuális összehasonlításban). Ezen eredmények alapján nincs bizonyíték számottevő farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatásra a kombinációban alkalmazott nintedanib és pirfenidon között (lásd 4.4 pont).

#### *Együttes alkalmazás boszentánnal*

Egy célzott farmakokinetikai vizsgálatban egészséges önkénteseknél vizsgálták a nintedanib boszentánnal történő együttes alkalmazását. Az önkéntesek a nintedanib egyszeri, 150 mg-os dózisát kapták a boszentán 125 mg-os többszöri, napi kétszeri dózisát megelőzően és azt követően, dinamikus egyensúlyi állapotban. A nintedanib  $C_{max}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90%-os

konfidenciaintervallummal [CI]) 103% (86%–124%) volt, a nintedanib  $AUC_{0-tz}$ -értékeinek esetében pedig 99% (91%–107%) (n = 13), ami arra utal, hogy a nintedanib és a boszentán együttes alkalmazása nem okoz változást a nintedanib farmakokinetikájában.

#### *Együttes alkalmazás orális hormonális fogamzásgátlókkal*

Egy célzott farmakokinetikai vizsgálatban SSc-ILD-ben szenvedő nőbetegek egyszeri dózisban 30 mikrogramm etinilösztadiol és 150 mikrogramm levonorgesztrel kombinációját kapták a napi kétszeri 150 mg nintedanib legalább 10 napig tartó adagolása előtt és után. A  $C_{max}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90% -os konfidenciaintervallummal [CI]) etinilösztadiol esetében 117% (108%–127%;  $C_{max}$ ) és 101% (93%–111%;  $AUC_{0-tz}$ ), levonorgesztrel esetében pedig 101% (90%–113%;  $C_{max}$ ), illetve 96% (91%–102%;  $AUC_{0-tz}$ ) volt (n = 15), ami azt jelzi, hogy a nintedanib egyidejű alkalmazása nincs jelentős hatással az etinilösztadiol és a levonorgesztrel plazmaexpozíciójára.

#### *Expozíció–válasz-összefüggés*

Az IPF-ben és egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus, fibroticusILD-kben szenvedő betegeknél végzett expozíció–válasz elemzések gyenge összefüggést mutattak a nintedanib plazmaexpozíciója, illetve az emelkedett GPT- és/vagy GOT-szint között. A tényleges beadott dózis pontosabb jelzője lehet a bármilyen fokú hasmenés kialakulási kockázatának még akkor is, ha a plazmaexpozíció, mint kockázatmeghatározó tényező nem zárható ki (lásd 4.4 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Általános toxikológia

Patkányoknál és egereknél egyszeri dózissal végzett toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a nintedanib akut toxicitási potenciálja alacsony. Patkányokkal végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok során a nemkívánatos hatások (például az epiphysis-fugák megvastagodása, a metszőfogak károsodása) leginkább a nintedanib hatásmechanizmusához (azaz a VEGFR-2-gátláshoz) kapcsolódtak. Ezek az elváltozások más VEGFR-2-gátlók alkalmazása kapcsán is ismertek, és a gyógyszercsoportra jellemző hatásoknak tekinthetők.

A hasmenést és hányást csökkent táplálékbevitel kísérte, és nem rágcsálókval végzett toxicitási vizsgálatokban a testtömeg csökkenését figyelték meg.

Patkányoknál, kutyáknál és cynomolgus majmoknál májenzimszint-emelkedés nem volt igazolható. Nem súlyos mellékhatás, például hasmenés következményeként fellépő enyhe fokú májenzimszint-emelkedést csak rhesus majmoknál figyeltek meg.

#### Reprodukciós toxicitás

Patkányoknál embriofötális letalitást és teratogén hatásokat figyeltek meg a naponta kétszer 150 mg-os maximálisan ajánlott humán dózis (MRHD) melletti humán expozíciónál alacsonyabb expozíciós szintek mellett. Az axialis vázrendszer fejlődésére és a nagy artériák fejlődésére gyakorolt hatásokat szintén észleltek szubterápiás expozíciós szintek mellett.

Nyulaknál az MRHD mellett létrejövönél körülbelül 3-szor magasabb expozíció mellett embriofötális letalitást és teratogén hatásokat figyeltek meg, de a napi kétszer 150 mg-os MRHD mellett létrejövönél alacsonyabb expozíció mellett az axialis vázrendszer és a szív embriofötális fejlődésére gyakorolt nem egyértelmű hatásokat észleltek.

Egy patkányoknál végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban az MRHD mellett létrejövönél alacsonyabb expozíció mellett a pre- és postnatalis fejlődésére gyakorolt hatásokat figyeltek meg.

Patkányoknál a hímek nemzőképességének, valamint a korai embrionális fejlődésnek az implantációig terjedő vizsgálata nem tárt fel a hímek genitális traktusára és a hímek nemzőképességére gyakorolt hatást.

Patkányoknál az izotóppal jelölt nintedanib és/vagy metabolitjai kis mennyiségben kiválasztódtak az állat anyatejébe (a beadott dózis  $\leq 0,5\%$ -a).

Egerekén és patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatok alapján nincs bizonyíték a nintedanib karcinogén potenciáljára.

Genotoxicitási vizsgálatok a nintedanib esetében nem jeleztek mutagén potenciált.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### A kapszula tartalma:

közepes lánchosszúságú trigliceridek  
lauroil-makrogol-gliceridek  
lecitin (E322)

#### Kapszulahéj

zselatin  
glicerin  
titán-dioxid (E171)  
vörös vas-oxid (E172)  
sárga vas-oxid (E172)

#### Jelölőfesték:

sellak  
fekete vas-oxid (E172)  
ammónium-hidroxid  
propilén-glikol (E1520)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula

A Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula a következő kiszerelésekben kapható:

- 30, 60 vagy 120 db lágy kapszulát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolás (2 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás egyenként 60 db lágy kapszulával)
- 30×1 db, 60×1 db vagy 120×1 db lágy kapszulát tartalmazó perforált alumínium/alumínium egydagos buboréksomagolásban (2 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás egyenként 60×1 db lágy kapszulával)

#### Nintedanib Accord 150 mg lágy kapszula

A Nintedanib Accord 150 mg lágy kapszula a következő kiszerelésekben kapható:

- 30 vagy 60 db lágy kapszulát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolás

- 30x1 db vagy 60x1 db lágy kapszulát tartalmazó perforált alumínium/alumínium egyadagos buborékcsomagolásban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Abban az esetben, ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal bő vízzel kezdet kell mosni (lásd 4.2 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula

EU/1/24/1803/001

EU/1/24/1803/002

EU/1/24/1803/003

EU/1/24/1803/004

EU/1/24/1803/005

EU/1/24/1803/006

Nintedanib Accord 150 mg lágy kapszula

EU/1/24/1803/007

EU/1/24/1803/008

EU/1/24/1803/009

EU/1/24/1803/010

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (100 mg)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula  
nintedanib

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg nintedanibnak megfelelő nintedanib-eszilátot tartalmaz lágy kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

lágy kapszula  
30 db lágy kapszula  
60 db lágy kapszula  
30×1 db lágy kapszula  
60×1 db lágy kapszula

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nintedanib Accord 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**BELSŐ DOBOZ (100 mg – 60 db lágy kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás – Blue Box nélkül)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula  
nintedanib

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg nintedanibnak megfelelő nintedanib-eszilátot tartalmaz lágy kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db lágy kapszula. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem hozható forgalomba.  
60×1 db lágy kapszula. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem hozható forgalomba.

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nintedanib Accord 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ (100 mg – 120 db kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás – Blue Box-szal)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula  
nintedanib

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg nintedanibnak megfelelő nintedanib-eszilátot tartalmaz lágy kapszulánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 120 db (2 doboz 60 db-os) lágy kapszula.  
Gyűjtőcsomagolás: 120 db (2 doboz 60×1 db-os) lágy kapszula.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazás.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nintedanib Accord 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ (150 mg)**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Nintedanib Accord 150 mg lágy kapszula  
nintedanib

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg nintedanibnak megfelelő nintedanib-eszilátot tartalmaz lágy kapszulánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

lágy kapszula  
30 db lágy kapszula  
60 db lágy kapszula  
30×1 db lágy kapszula  
60×1 db lágy kapszula

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALIENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALIENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nintedanib Accord 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (100 mg)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula  
nintedanib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Szájon át történő alkalmazás

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (150 mg)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nintedanib Accord 150 mg lágy kapszula  
nintedanib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Szájon át történő alkalmazás

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Nintedanib Accord 100 mg lágy kapszula nintedanib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Nintedanib Accord, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nintedanib Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Nintedanib Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nintedanib Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Nintedanib Accord, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Nintedanib Accord az úgynevezett tirozinkináz-gátlók csoportjába tartozó nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza, amit ismeretlen eredetű (idiopátiás) tüdőfibrózis (IPF), egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus, fibrotikus, kötőszöveti (intersticiális) tüdőbetegségek (ILD-k) és szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél.

##### Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)

Az IPF olyan betegség, amelyben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Ennek következtében a hegesedés csökkenti a tüdőből a véráramba történő oxigénszállítási képességet, és a beteg nehezen tud mély levegőt venni. A Nintedanib Accord segíti mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotikus intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k)

Az IPF mellett más olyan betegségek is léteznek, amelyekben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik (tüdőfibrózis), és a betegség állapota egyre csak romlik (progresszív fenotípus). Ilyen betegség például a túlérzékenységi pneumonitisz, autoimmunILD (például a reumatoid artritisszel összefüggésben fellépőILD), idiopátiás nemspecifikus szövetközi tüdőgyulladás (intersticiális pneumónia), nem besorolható idiopátiás intersticiális pneumónia és egyébILD. A Nintedanib Accord segíti mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

A szisztémás szklerózis (SSc) vagy szkleroderma, olyan ritka, krónikus autoimmun betegség, amely testszerte érinti a kötőszövetes állományt. Az SSc a bőr és egyéb belső szervek, például a tüdő fibrózisát (hegesedés és a szövet megkeményedése) okozza. Ha a fibrózis érinti a tüdőt, akkor az állapotot intersticiális tüdőbetegségnek (ILD) nevezik, így a betegség neve SSc-ILD. A tüdő fibrózisa rontja az oxigén vérbe történő szállításának hatékonyságát, és csökken a légzési kapacitás. A Nintedanib Accord segíti mérsékelni a tüdőszövet további hegesedését és rugalmasságvesztését.

## 2. Tudnivalók a Nintedanib Accord szedése előtt

### Ne szedje a Nintedanib Accord-ot

- ha Ön terhes;
- ha allergiás a nintedanibra, a földimogyoróra, a szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nintedanib Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban;
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban, vagy a vizeletében megemelkedett fehérjeszintet mutattak ki;
- ha véralvadási zavarai vannak vagy voltak korábban;
- ha véralvadásgátló gyógyszereket (például warfarint, fenprokumont vagy heparint) szed a vérrögképződés megelőzésének céljából;
- ha pírfenidont szed, mivel ez növelheti a hasmenés, hányinger, hányás és májproblémák kockázatát;
- ha szívproblémái vannak vagy voltak korábban (például szívroham);
- ha a közelmúltban műtéten esett át. A Nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért a Nintedanib Accord-kezelést műtét esetén általában leállítják egy időre. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését;
- ha magas a vérnyomása;
- ha a vérnyomása kórosan magas a tüdőereiben (pulmonális magas vérnyomás);
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti az Ön májműködését. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a vizsgálatok eredményeit, és eldönti, hogy kaphatja-e a Nintedanib Accord-ot.

A gyógyszer szedése során azonnal közölje kezelőorvosával,

- ha hasmenése jelentkezik. Fontos a hasmenés korai kezelése (lásd 4. pont);
- ha hány, vagy hányingere van;
- ha megmagyarázhatatlan tünetek jelentkeznek, például a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötétbarna (teaszínű) vizelet, a has jobb felső részének fájdalma, a szokásosnál könnyebben jelentkező vérzés vagy véraláfutás, illetve fáradtság. Ezek súlyos májbetegségek tünetei lehetnek;
- ha erős hasi fájdalom van, láz, hidegrázás, hányinger, hányás jelentkezik, megkeményedik a hasfal vagy haspuffadás lép fel, mivel ezek a bélfal átlyukadásának („emésztőrendszeri perforációnak”) a tünetei lehetnek. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban peptikus fekélye vagy divertikulózisa (a vastagbél kiöblösödése) volt, illetve, ha jelenleg gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (úgynevezett nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel) (ezeket fájdalomcsillapításra és a duzzanat kezelésére alkalmazzák) vagy szteroidokkal (ezeket gyulladások és allergiák esetén alkalmazzák) kezelik, mivel ez növelheti ezt a kockázatot;
- ha súlyos hasi fájdalmat vagy görcsöket tapasztal, és emellett vörös vér van a székletében vagy hasmenése van, mivel ezek a nem megfelelő vérellátásból eredő bélgyulladás tünetei lehetnek;
- ha valamelyik végtagjában fájdalom, duzzanat, vörösség, melegség jelentkezik, mivel ezek a vénák (a vérerek egyik típusa) egyikében keletkezett vérrög tünetei lehetnek;
- ha mellkasában, tipikusan a test bal oldalán, nyomás vagy fájdalom, nyak-, állkapocs, váll- vagy karfájdalom, felgyorsult szívverés, légszomj, hányinger, hányás jelentkezik, mivel ez a szívroham tünete lehet;
- ha bármilyen nagyobb vérzése van;
- ha véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot vagy zavartságot tapasztal. Ez a vérerek károsodásának a jele lehet, amely állapotot trombotikus mikroangiopátiának (TMA) nevezünk.

### Gyermekek és serdülők

A Nintedanib Accord-ot gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

### **Egyéb gyógyszerek és a Nintedanib Accord**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Nintedanib Accord kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel. A következő gyógyszerek növelhetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal fokozhatják a mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont):

- gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer (ketokonazol);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer (eritromicin);
- az immunrendszerre ható gyógyszer (ciklosporin).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a Nintedanib Accord vérben mérhető szintjét, ezáltal csökkenthetik a Nintedanib Accord hatásosságát:

- tüdőbaj kezelésére szolgáló antibiotikum (rifampicin);
- görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin);
- depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény (közönséges orbáncfű).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Terhesség

Terhesség alatt ne szedje ezt a gyógyszert, mivel károsíthatja a méhében fejlődő magzatot, és születési rendellenességeket okozhat.

A Nintedanib Accord-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie annak megerősítése céljából, hogy Ön nem terhes. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

#### Fogamzásgátlás

- A fogamzóképes korban lévő nőknek a Nintedanib Accord szedésének megkezdésekor, a kezelés alatt, valamint a Nintedanib Accord-kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapon át nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség megelőzése céljából.
- Kezelőorvosával meg kell beszélnie, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszerek.
- A hányás és/vagy a hasmenés, vagy más emésztőrendszeri állapotok hatással lehetnek a szájon át szedett hormonális fogamzásgátlók (például fogamzásgátló tabletták) felszívódására, ezáltal csökkenthetik azok hatékonyságát. Ezért amennyiben ezeket a tüneteket tapasztalja, keresse fel kezelőorvosát, hogy megbeszélhessék egy alternatív, megfelelőbb fogamzásgátló módszer alkalmazását.
- Ha a Nintedanib Accord-kezelés alatt teherbe esik, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### Szoptatás

A Nintedanib Accord-kezelés alatt ne szoptasson, mivel fennállhat az újszülött, illetve csecsemő károsodásának kockázata.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Nintedanib Accord kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha hányingere van.

### **A Nintedanib Accord lecitint tartalmaz**

Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha allergiás a szójára vagy a földimogyoróra (lásd 2. pont).

### 3. Hogyan kell szedni a Nintedanib Accord-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag egy 100 mg-os kapszula naponta kétszer (összesen napi 200 mg). A kapszulákat naponta kétszer, körülbelül 12 órás különbséggel vegye be, minden nap nagyjából azonos időpontban, például egy kapszulát reggel és egy kapszulát este. Ez biztosítja, hogy a nintedanib folyamatosan állandó mennyiségben legyen jelen az Ön vérkeringésében. A kapszulát egészben nyelje le vízzel, és ne rágja szét a kapszulákat. A kapszulát étellel javasolt bevennie, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után. Ne nyissa fel, illetve ne törje össze a kapszulát (lásd 5. pont).

Ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Nintedanib Accord 100 mg kapszula!

Ha szervezete nem viseli jól a napi kétszer 100 mg Nintedanib Accord kapszula ajánlott adagot (a lehetséges mellékhatásokat lásd a 4. pontban), akkor kezelőorvosa tanácsolhatja Önnek a gyógyszer szedésének abbahagyását. Ne csökkentse az adagot, illetve ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával!

#### **Ha az előírtnál több Nintedanib Accord-ot vett be**

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Nintedanib Accord-ot**

Ne vegyen be egyszerre két kapszulát, ha elfelejtette bevenni a korábbi adagját. Vegye be a Nintedanib Accord következő 100 mg-os adagját a kezelőorvosa, illetve gyógyszerésze által javasolt következő esedékes időpontban.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Nintedanib Accord szedését**

Ne hagyja abba a Nintedanib Accord szedését anélkül, hogy ezt először megbeszélne kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap bevegye a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa rendeli Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Különösen figyeljen oda, ha a következő mellékhatások alakulnak ki Önnél a Nintedanib Accord-kezelés alatt:

#### **Hasmenés (nagyon gyakori, 10-ből több mint 1 beteget érinthet):**

A hasmenés kiszáradáshoz vezethet: ez folyadékvesztést és fontos sók (elektrolitok, például nátrium vagy kálium) vesztesét jelenti a szervezetből. A hasmenés első jeleinek észlelésekor bőségesen fogyasszon folyadékot, és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amint lehet, kezdjen el megfelelő hasmenés elleni kezelést, például loperamidot.

#### **A gyógyszerrel végzett kezelés során a következő egyéb mellékhatásokat figyelték meg.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát.

#### Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;



- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hányás;
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- vérzés;
- kiütés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- magas vérnyomás (hipertónia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotikus szövetközi tüdőbetegségek (ILD-k)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;
- étvágytalanság;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- testtömeg-csökkenés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- vérzés;
- súlyos májproblémák;
- kiütés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

#### Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vérzés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- veseelégtelenség;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- kiütés;
- viszketés.

*Nem ismert (az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- szívroham;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció);
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### **5. Hogyan kell a Nintedanib Accord-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a kapszulákat tartalmazó buboréksomagolás kinyílt vagy egy kapszula eltört.

Ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal mosson kezet bő vízzel (lásd 3. pont).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Nintedanib Accord?**

- A készítmény hatóanyaga a nintedanib. 100 mg nintedanibnak megfelelő nintedanib-eszilátot tartalmaz lágy kapszulánként.
- Egyéb összetevők:  
A kapszula tartalma: Közepes lánchosszúságú trigliceridek, lauroil-makrogol-gliceridek, lecitin (E322) (lásd 2. pont)
- Kapszulahéj: Zselatin, glicerin, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)
- Jelölőfesték: Sellak, fekete vas-oxid (E172), ammónium-hidroxid és propilén-glikol (E1520)

### **Milyen a Nintedanib Accord külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Nintedanib Accord 100 mg kapszula körülbelül 16 mm-es, barack színű, átlátszatlan, hosszúkás formájú lágy zselatin kapszula, melyre fekete színnel a „JF1” jelölés van rányomtatva, és ami élénk zöldessárga vagy halványsárga színű szuszpenziót tartalmaz.

A Nintedanib Accord 100 mg kapszula kartondobozban, az alábbi kiszerelekben van forgalomban:

- 30, 60 vagy 120 db lágy kapszulát tartalmazó alumínium/alumínium buborékcsomagolás (2 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás egyenként 60 db lágy kapszulával)
- 30×1 db, 60×1 db vagy 120×1 db lágy kapszulát tartalmazó perforált alumínium/alumínium egyadagos buborékcsomagolásban (2 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás egyenként 60×1 db lágy kapszulával)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelek kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Nintedanib Accord 150 mg lágy kapszula nintedanib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Nintedanib Accord, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nintedanib Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Nintedanib Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nintedanib Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Nintedanib Accord, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Nintedanib Accord az úgynevezett tirozinkináz-gátlók csoportjába tartozó nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza, amelyet ismeretlen eredetű (idiopátiás) tüdőfibrózis (IPF), egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus, fibrotikus, kötőszöveti (intersticiális) tüdőbetegségek (ILD-k) és szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél.

##### Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)

Az IPF olyan betegség, amelyben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Ennek következtében a hegesedés csökkenti a tüdőből a véráramba történő oxigénszállítási képességet, és a beteg nehezen tud mély levegőt venni. A Nintedanib Accord segíti mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotikus intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k)

Az IPF mellett más olyan betegségek is léteznek, amelyekben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik (tüdőfibrózis), és a betegség állapota egyre csak romlik (progresszív fenotípus). Ilyen betegség például a túlérzékenységi pneumonitisz, autoimmun ILD (például a reumatoid artritisszel összefüggésben fellépő ILD), idiopátiás nonspecifikus szövetközi tüdőgyulladás (intersticiális pneumónia), nem besorolható idiopátiás intersticiális pneumónia és egyéb ILD. A Nintedanib Accord segíti mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

A szisztémás szklerózis (SSc) vagy szkleroderma egy olyan ritka, krónikus autoimmun betegség, amely testszerte érinti a kötőszövetes állományt. Az SSc a bőr és a belső szervek, például a tüdő fibrózisát (hegesedés és a szövet megkeményedése) okozza. Ha a fibrózis érinti a tüdőt, akkor az állapotot intersticiális tüdőbetegségnek (ILD) nevezik, így a betegség neve SSc-ILD. A tüdő fibrózisa rontja az oxigén vérbe történő felvételének hatékonyságát, és csökken a légzési kapacitás. A Nintedanib Accord segíti mérsékelni a tüdőszövet további hegesedését és rugalmasságvesztését.

## 2. Tudnivalók a Nintedanib Accord szedése előtt

### Ne szedje a Nintedanib Accord-ot

- ha Ön terhes;
- ha allergiás a nintedanibra, a földimogyoróra, a szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nintedanib Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban;
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban, vagy a vizeletében megemelkedett fehérjeszintet mutattak ki;
- ha vérárvadási zavarai vannak vagy voltak korábban;
- ha vérárvadásgátló gyógyszereket (például warfarint, fenprokumont vagy heparint) szed a vérrögképződés megelőzésének céljából;
- ha pírfenidont szed, mivel ez növelheti a hasmenés, hányinger, hányás és májproblémák kockázatát;
- ha szívproblémái vannak vagy voltak korábban (például szívroham);
- ha a közelmúltban műtéten esett át. A Nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért a Nintedanib Accord-kezelést műtét esetén általában leállítják egy időre. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését;
- ha magas a vérnyomása;
- ha a vérnyomása kórosan magas a tüdőereiben (pulmonális magas vérnyomás);
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti az Ön májműködését. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a vizsgálatok eredményeit, és eldönti, hogy kaphatja-e a Nintedanib Accord-ot.

A gyógyszer szedése során azonnal közölje kezelőorvosával,

- ha hasmenése jelentkezik. Fontos a hasmenés korai kezelése (lásd 4. pont);
- ha hány, vagy hányingere van;
- ha megmagyarázhatatlan tünetek jelentkeznek, például a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötétbarna (teaszínű) vizelet, a has jobb felső részének fájdalma, a szokásosnál könnyebben jelentkező vérzés vagy véraláfutás, illetve fáradtság. Ezek súlyos májbetegségek tünetei lehetnek;
- ha erős hasi fájdalom van, láz, hidegrázás, hányinger, hányás jelentkezik, megkeményedik a hasfal vagy haspuffadás lép fel, mivel ezek a bélfal átlyukadásának („emésztőrendszeri perforációnak”) a tünetei lehetnek. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban peptikus fekélye vagy divertikulózisa (a vastagbél kiöblösödése) volt, illetve ha jelenleg gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (úgynevezett nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel) (ezeket fájdalomcsillapításra és a duzzanat kezelésére alkalmazzák) vagy szteroidokkal (ezeket gyulladások és allergiák esetén alkalmazzák) kezelik, mivel ez növelheti ezt a kockázatot;
- ha súlyos hasi fájdalmat vagy görcsöket tapasztal, és emellett vörös vér van a székletében vagy hasmenése van, mivel ezek a nem megfelelő vérellátásból eredő bélgyulladás tünetei lehetnek;
- ha valamelyik végtagjában fájdalom, duzzanat, vörösség, melegség jelentkezik, mivel ezek a vénák (a vérerek egyik típusa) egyikében keletkezett vérrög tünetei lehetnek;
- ha mellkasában, tipikusan a test bal oldalán, nyomás vagy fájdalom, nyak-, állkapocs, váll- vagy karfájdalom, felgyorsult szívverés, légszomj, hányinger, hányás jelentkezik, mivel ez a szívroham tünete lehet;
- ha bármilyen nagyobb vérzése van;
- ha véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot vagy zavartságot tapasztal. Ez a vérerek károsodásának a jele lehet, amely állapotot trombotikus mikroangiopátiának (TMA) nevezünk.

### Gyermekek és serdülők

A Nintedanib Accord-ot gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

### **Egyéb gyógyszerek és a Nintedanib Accord**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

A Nintedanib Accord kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel. A következő gyógyszerek növelhetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal fokozhatják a mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont):

- gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer (ketokonazol);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer (eritromicin);
- az immunrendszerre ható gyógyszer (ciklosporin).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal csökkenthetik a Nintedanib Accord hatásosságát:

- tüdőbaj kezelésére szolgáló antibiotikum (rifampicin);
- görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin);
- depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény (közönséges orbáncfű).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Terhesség

Terhesség alatt ne szedje ezt a gyógyszert, mivel károsíthatja a méhében fejlődő magzatot, és születési rendellenességeket okozhat.

A Nintedanib Accord-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie annak megerősítése céljából, hogy Ön nem terhes. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

#### Fogamzásgátlás

- A fogamzóképes nőknek a Nintedanib Accord szedésének megkezdésekor, a kezelés alatt, valamint a Nintedanib Accord-kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapon át nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség megelőzése céljából.
- Kezelőorvosával meg kell beszélnie, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszerek.
- A hányás és/vagy a hasmenés, vagy más emésztőrendszeri állapotok hatással lehetnek a szájon át szedett hormonális fogamzásgátlók (például fogamzásgátló tabletták) felszívódására, és csökkenthetik azok hatékonyságát. Ezért amennyiben ezeket a tüneteket tapasztalja, keresse fel kezelőorvosát, hogy megbeszélhessék egy alternatív, megfelelőbb fogamzásgátló módszer alkalmazását.
- Ha a Nintedanib Accord-kezelés alatt teherbe esik, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### Szoptatás

A Nintedanib Accord-kezelés alatt ne szoptasson, mivel fennállhat az újszülött, illetve csecsemő károsodásának kockázata.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Nintedanib Accord kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha hányingere van.

### **A Nintedanib Accord lecitint tartalmaz**

Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha allergiás a szójára vagy a földimogyoróra (lásd 2. pont).

### **3. Hogyan kell szedni a Nintedanib Accord-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag egy 150 mg-os kapszula naponta kétszer (összesen napi 300 mg). A kapszulákat naponta kétszer, körülbelül 12 órás különbséggel vegye be, minden nap nagyjából azonos időpontban, például egy kapszulát reggel és egy kapszulát este. Ez biztosítja, hogy a nintedanib folyamatosan állandó mennyiségben legyen jelen az Ön vérkeringésében. A kapszulát egészben nyelje le vízzel, és ne rágja szét a kapszulákat. A kapszulát étellel javasolt bevennie, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után. Ne nyissa fel, illetve ne törje össze a kapszulát (lásd 5. pont).

Ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Nintedanib Accord 150 mg kapszula!

Ha szervezete nem viseli jól a napi kétszer 150 mg Nintedanib Accord kapszula ajánlott adagot (a lehetséges mellékhatásokat lásd a 4. pontban), akkor kezelőorvosa tanácsolhatja Önnel a gyógyszer szedésének abbahagyását. Ne csökkentse az adagot, illetve ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával!

Kezelőorvosa napi kétszer 100 mg-ra (összesen napi 200 mg) csökkentheti az Ön számára ajánlott adagot. Ebben az esetben kezelőorvosa a Nintedanib Accord 100 mg kapszulát fogja felírni az Ön kezeléséhez. Amennyiben a napi adagját 200 mg/nap-ra csökkentették, akkor ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Nintedanib Accord 100 mg kapszula.

#### **Ha az előírtnál több Nintedanib Accord-ot vett be**

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Nintedanib Accord-ot**

Ne vegyen be egyszerre két kapszulát, ha elfelejtette bevenni a korábbi adagját. Vegye be a Nintedanib Accord következő 150 mg-os adagját a kezelőorvosa, illetve gyógyszerésze által javasolt következő esedékes időpontban.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Nintedanib Accord szedését**

Ne hagyja abba a Nintedanib Accord szedését anélkül, hogy ezt először megbeszélne kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap bevegye a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa rendeli Önnel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Különösen figyeljen oda, ha a következő mellékhatások alakulnak ki Önnél a Nintedanib Accord-kezelés alatt:

#### **Hasmenés (nagyon gyakori, 10-ből több mint 1 beteget érinthet):**

A hasmenés kiszáradáshoz vezethet: ez folyadékvesztést és fontos sók (elektrolitok, például nátrium vagy kálium) vesztesét jelenti a szervezetből. A hasmenés első jeleinek észlelésekor bőségesen fogyasszon folyadékot, és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amint lehet, kezdjen el megfelelő hasmenés elleni kezelést, például loperamidot.

#### **A gyógyszerrel végzett kezelés során a következő egyéb mellékhatásokat figyelték meg.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát.



## Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hányás;
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- vérzés;
- kiütés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- magas vérnyomás (hipertónia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

## Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotikus szövetközi tüdőbetegségek (ILD-k)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;
- étvágytalanság;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- testtömeg-csökkenés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- vérzés;
- súlyos májproblémák;
- kiütés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;

- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

#### Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vérzés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- veseelégtelenség;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- kiütés;
- viszketés.

*Nem ismert (az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- szívroham;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció);
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### **5. Hogyan kell a Nintedanib Accord-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a kapszulákat tartalmazó buboréksomagolás kinyílt vagy egy kapszula eltört.

Ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal mosson kezet bő vízzel (lásd 3. pont).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Nintedanib Accord?**

- A készítmény hatóanyaga a nintedanib. 150 mg nintedanibnak megfelelő nintedanib-eszilátot tartalmaz lágy kapszulánként.
- Egyéb összetevők:  
A kapszula tartalma: Közepes lánchosszúságú trigliceridek, lauroil-makrogol-gliceridek, lecitin (E322) (lásd 2. pont)
- Kapszulahéj: Zselatin, glicerin, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)
- Jelölőfesték: Sellak, fekete vas-oxid (E172), ammónium-hidroxid és propilén-glikol (E1520)

### **Milyen a Nintedanib Accord külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Nintedanib Accord 150 mg kapszula körülbelül 18 mm-es, barna színű, átlátszatlan, hosszúkás formájú lágy zselatin kapszula, melyre fekete színnel a „JF2” jelölés van rányomtatva, és ami élénk zöldessárga vagy halvány sárga színű szuszpenziót tartalmaz.

A Nintedanib Accord 150 mg kapszula kartondobozban, az alábbi kiszerelekben van forgalomban:

- 30 vagy 60 db lágy kapszulát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolás
- 30×1 db vagy 60×1 db lágy kapszulát tartalmazó perforált alumínium/alumínium egyadagos buboréksomagolásban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelek kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.