

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nintedanib Viatris 100 mg minkštosios kapsulės

Nintedanib Viatris 150 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Nintedanib Viatris 100 mg minkštosios kapsulės

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra nintedanibo esilato, tai atitinka 100 mg nintedanibo (*nintedanibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 100 mg minkštojoje kapsulėje yra 1,2 mg sojų lecitino.

Nintedanib Viatris 150 mg minkštosios kapsulės

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra nintedanibo esilato, tai atitinka 150 mg nintedanibo (*nintedanibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 150 mg minkštojoje kapsulėje yra 1,8 mg sojų lecitino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė (kapsulė).

Nintedanib Viatris 100 mg minkštosios kapsulės

Nintedanib Viatris 100 mg minkštosios kapsulės yra persiko spalvos, matinės, pailgos, minkštosios želatinos kapsulės su įspaudu „JF1“, maždaug 16 mm × 6 mm dydžio.

Nintedanib Viatris 150 mg minkštosios kapsulės

Nintedanib Viatris 150 mg minkštosios kapsulės yra rudos spalvos, matinės, pailgos, minkštosios želatinos kapsulės su įspaudu „JF2“, maždaug 18 mm × 7 mm dydžio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nintedanib Viatris skirtas suaugusiųjų idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) gydymui.

Nintedanib Viatris taip pat yra skirtas suaugusiųjų kitų lėtinių fibrozinių progresuojančio fenotipo intersticinių plaučių ligų (IPL) gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Nintedanib Viatris skirtas 6–17 metų vaikų ir paauglių kliniškai reikšmingų, progresuojančių fibrozinių intersticinių plaučių ligų (IPL) gydymui (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Nintedanib Viatris skirtas su sisteminė skleroze susijusiai intersticinei plaučių ligai (SS-IPL) gydyti suaugusiems, paaugliams ir 6 metų bei vyresniems vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusieji: gydymą turi pradėti gydytojai, turintys ligų, kurioms gydyti nintedanibas yra patvirtintas, valdymo patirties.

Pacientai vaikai: gydymą turi pradėti tik daugiadisciplininė specialistų grupė (gydantis gydytojas, radiologas, patologas), turintys fibrozinį intersticinį plaučių ligų (IPL) diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji

- *Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF);*
- *Kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo intersticinės plaučių ligos (IPL);*
- *Su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL).*

Rekomenduojama nintedanibo dozė yra 150 mg. Ji vartojama du kartus per parą, maždaug kas 12 valandų. 100 mg dozė, vartojama du kartus per parą, rekomenduojama pacientams, kurie netoleruoja 150 mg dozės, vartojamos du kartus per parą.

Jei dozė praleidžiama, vartojimą reikia atnaujinti rekomenduojamą dozę vartojant planuotu artimiausios dozės laiku. Jei pacientas dozę praleidžia, papildomos dozės jam vartoti negalima. Negalima viršyti didžiausios rekomenduojamos 300 mg paros dozės.

Dozės koregavimas

Nepageidaujamoms reakcijoms į nintedanibą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) valdyti, be simptominio gydymo, jeigu jis taikytinas, galima sumažinti dozę arba laikinai pertraukti gydymą, kol specifinė nepageidaujama reakcija susilpnės iki leidžiančio gydymą tęsti lygio. Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas visa doze (150 mg du kartus per parą suaugusiems pacientams) arba sumažinta doze (100 mg du kartus per parą suaugusiems pacientams). Jei suaugęs pacientas netoleruoja du kartus per parą vartojamos 100 mg dozės, gydymą nintedanibu reikia nutraukti.

Jei nepaisant tinkamo palaikomojo gydymo (įskaitant vėmimą slopinantį gydymą) viduriavimas, pykinimas ir (arba) vėmimas išlieka, gali prireikti sumažinti dozę ar pertraukti gydymą. Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas sumažinta doze (100 mg du kartus per parą suaugusiems pacientams) arba visa doze (150 mg du kartus per parą suaugusiems pacientams). Jei nepaisant simptominio gydymo stiprus viduriavimas, pykinimas ir (arba) vėmimas išlieka, gydymas nintedanibu turi būti nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Jei gydymas buvo pertrauktas dėl aspartataminotransferazės (AST) ar alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimo > 3 kartus virš viršutinės normos ribos (VNR), tai transaminazių vertėms grįžus į pradinį lygį, gydymą nintedanibu galima atnaujinti sumažinta doze (100 mg du kartus per parą suaugusiems pacientams), kuri vėliau gali būti padidinta iki visos dozės (150 mg du kartus per parą suaugusiems pacientams) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Konkrečios dozės mažinimo rekomendacijos vaikų populiacijai pasireiškusioms nepageidaujamoms reakcijoms suvaldyti pateikiamos 1 lentelėje.

Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų

- *Kliniškai reikšmingų, progresuojančių fibrozinį intersticinį plaučių ligų (IPL) gydymas;*
- *Su sistetine skleroze susijusios intersticinės plaučių ligos (SS-IPL) gydymas.*

Reikia reguliariai stebėti pacientų, kurių epifizės atviros, augimą ir rekomenduojama vertinti epifizinių augimo plokštelių pakitimus, atliekant kasmetinį kaulų vaizdinį tyrimą. Pacientams, kuriems pasireiškia augimo sutrikimo požymių arba epifizinių augimo plokštelių pokyčių, reikia įvertinti gydymo nutraukimo galimybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Reikia reguliariai bent kas 6 mėnesius atlikti burnos ertmės ir dantų patikrą, kol baigsis dantų vystymasis ir augimas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Rekomenduojama nintedanibo dozė 6–17 metų pacientams vaikams parenkama pagal paciento svorį, ji vartojama du kartus per parą, maždaug kas 12 valandų (žr. 1 lentelę). Gydomo metu dozę reikia koreguoti pagal svorį.

1 lentelė. Nintedanibo dozė ir sumažintosios dozės rekomendacijos miligramais (mg) pagal kūno svorį kilogramais (kg) pacientams vaikams nuo 6 iki 17 metų

Svorio intervalas	Nintedanibo dozė	Nintedanibo sumažintoji dozė*
13,5** – 22,9 kg	po 50 mg (dvi 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą	po 25 mg [#] (vieną 25 mg [#] kapsulę) du kartus per parą
23 – 33,4 kg	po 75 mg (tris 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą	po 50 mg (dvi 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą
33,5 – 57,4 kg	po 100 mg (vieną 100 mg kapsulę arba keturias 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą	po 75 mg (tris 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą
57,5 kg ir daugiau	po 150 mg (vieną 150 mg kapsulę arba šešias 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą	po 100 mg (vieną 100 mg kapsulę arba keturias 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą
* Sumažintoji dozė rekomenduojama vaikams ir paaugliams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (<i>Child-Pugh A</i>), ir nepageidaujamoms reakcijoms suvaldyti vaikų populiacijoje. Daugiau informacijos apie nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų valdymą pateikiama pirmiau.		
** Mažesnis kaip 13,5 kg kūno svoris: Jeigu paciento svoris sumažėja iki mažiau kaip 13,5 kg, gydymą reikia pertraukti.		
[#] Nintedanib Viatrix tiekiamas tik kaip 100 mg ir 150 mg minkštosios kapsulės, todėl nėra galimybės skirti Nintedanib Viatrix vaikams, kuriems reikia mažesnės nei visa 100 mg dozė. Jei reikia kitokios dozės, galima rinktis kitus nintedanibo vaistinius preparatus, kuriuos galima skirti reikiamomis dozėmis.		

Ypatingos populiacijos

Senyvi (≥ 65 metų) pacientai

Senyviems pacientams apskritai nebuvo pastebėta kokių nors saugumo ir veiksmingumo skirtumų. Senyviems pacientams *a priori* dozės koreguoti nebūtina. 75 metų ir vyresniems pacientams labiau tikėtina, kad dozę reikės mažinti nepageidaujamų reiškinių suvaldymui (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusiesiems ir vaikams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nebūtina. Nintedanibo saugumo, veiksmingumo ir farmakokinetikos tyrimų su suaugusiaisiais ir vaikais, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugusiesiems pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A*), rekomenduojama nintedanibo dozė yra 100 mg du kartus per parą apytiksliai kas 12 val. Pacientams vaikams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A*), rekomenduojama vartoti sumažintą pradinę dozę (žr. 1 lentelę). Suaugusiesiems ir vaikams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A*), nepageidaujamų reakcijų suvaldymui turi būti apsvaistytas gydymo pertraukimas ar nutraukimas.

Nintedanibo saugumo ir veiksmingumo tyrimų su suaugusiaisiais ir vaikais, kurių kepenų funkcijos sutrikimas klasifikuojamas kaip *Child-Pugh B* arba *C*, neatlikta. Suaugusiųjų ir vaikų, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B*) arba sunkus (*Child-Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas, nintedanibu gydyti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Nintedanibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų pacientams vaikams neištirti. Todėl nintedanibu gydyti jaunesnius kaip 6 metų vaikus nerekomenduojama. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 13,5 kg, nintedanibo vartojimas neištirtas, todėl šiai populiacijai jo skirti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Nintedanib Viatris skirtas vartoti per burną. Kapsules reikia vartoti su maistu, nuryjant visą kapsulę, užsigeriant vandeniu. Kapsulės negalima kramtyti, atidaryti ar traiškyti (žr. 6.6 skyrių).

Nintedanib Viatris kapsules galima vartoti su mažu kiekiu (vienu arbatiniu šaukšteliu) šalto arba kambario temperatūros minkšto maisto, pvz., obuolių tyrės arba šokoladinio pudingo; kapsulę reikia nedelsiant nuryti nekramčius, kad ji išliktų nepažeista.

4.3 Kontraindikacijos

- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).
- Padidėjęs jautrumas nintedanibui, žemės riešutams, sojoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sojų lecitino.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virškinimo trakto sutrikimai

Viduriavimas

Klinikinių tyrimų metu viduriavimas buvo dažniausia virškinimo trakto nepageidaujama reakcija (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų ši nepageidaujama reakcija buvo lengva arba vidutinio sunkumo ir pasireiškė pirmaisiais 3 gydymo mėnesiais.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkius viduriavimo atvejus, sukėlusius dehidrataciją ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. Pacientus reikia gydyti nuo pirmųjų jo požymių atsiradimo pakankama hidratacija ir vaistiniais preparatais nuo viduriavimo, pvz., loperamidu, taip pat gali prireikti sumažinti dozę arba nutraukti gydymą. Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas sumažinta doze arba visa doze (žr. 4.2 skyrių). Jei nepaisant simptominio gydymo stiprus viduriavimas nepraeina, reikia nutraukti gydymą nintedanibu.

Pykinimas ir vėmimas

Dažnai stebėtos nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos buvo pykinimas ir vėmimas (žr. 4.8 skyrių). Daugumai šių pacientų pykinimas ir vėmimas buvo lengvi arba vidutinio stiprumo. Klinikinių tyrimų metu dėl pykinimo nintedanibo vartojimą teko nutraukti iki 2,1 % pacientų, o dėl vėmimo – iki 1,4 % pacientų.

Jei nepaisant tinkamo palaikomojo gydymo (įskaitant vėmimą slopinantį gydymą) simptomai išlieka, gali prireikti sumažinti dozę ar nutraukti gydymą. Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas sumažinta doze arba visa doze (žr. „Dozės koregavimas“ 4.2 skyriuje). Jei nepaisant simptominio gydymo sunkūs simptomai išsilaiko, reikia nutraukti gydymą nintedanibu.

Kepenų funkcija

Nintedanibo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B*) ar sunkus (*Child-Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas, netirti. Taigi tokių pacientų nerekomenduojama gydyti nintedanibu (žr. 4.2 skyrių). Dėl padidėjusios ekspozicijos pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A*), gali padidėti nepageidaujamų

reakcijų pavojus. Suaugusius pacientus, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A*), reikia gydyti sumažinta nintedanibo doze (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Gydant nintedanibu, nustatyta vaistinio preparato sukkelto kepenų pažeidimo atvejų, įskaitant sunkų kepenų pažeidimą, pasibaigusį mirtimi. Dauguma kepenų reiškinių įvyksta pirmaisiais trimis gydymo mėnesiais. Todėl prieš pradedant gydymą nintedanibu ir pirmąjį mėnesį juo gydant reikia ištirti kepenų transaminazių aktyvumą ir bilirubino kiekį. Paskesnių dviejų gydymo mėnesių laikotarpiu pacientus reikia tikrinti reguliariais intervalais, o po to juos reikia tirti periodiškai, pvz., per kiekvieną paciento apsilankymą, arba tada, kai kliniškai būtina.

Kepenų fermentų (ALT, AST, šarminės fosfatazės [ŠF] kraujyje, gama-glutamilttransferazės [GGT], žr. 4.8 skyrių) aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimas dažniausiai buvo laikinas ir normalizavosi sumažinus dozę ar pertraukus vartojimą. Jei nustatoma, kad padidėjęs transaminazių (AST ar ALT) aktyvumas > 3 kartus viršija VNR, rekomenduojama sumažinti nintedanibo dozę ar nutraukti gydymą ir atidžiai pacientą stebėti. Transaminazių aktyvumui grįžus į pradinį lygį, gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas visa doze arba sumažinta doze, kuri vėliau gali būti padidinta iki visos dozės (žr. „Dozės koregavimas“ 4.2 skyriuje). Jei bet koks kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas yra susijęs su klinikiniais kepenų pažeidimo požymiais ar simptomais, pvz., gelta, gydymą nintedanibu reikia visam laikui nutraukti. Reikia ištirti, ar nėra kitų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežasčių.

Mažai sveriantiems suaugusiems pacientams (< 65 kg), pacientams azijiečiams ir pacientėms moterims fermentų aktyvumo padidėjimo rizika yra didesnė. Nintedanibo ekspozicija didėjo proporcingai paciento amžiui, o tai gali sąlygoti didesnę kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo riziką (žr. 5.2 skyrių). Pacientus, kuriems yra šių rizikos veiksnių, reikia atidžiai stebėti.

Inkstų funkcija

Gauta pranešimų apie inkstų funkcijos sutrikimo / nepakankamumo atvejus, kartais pasibaigusius mirtimi, nintedanibo vartojusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Nintedanibu gydomus pacientus reikia stebėti, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, turintiems inkstų funkcijos sutrikimo / nepakankamumo rizikos veiksnių. Inkstų funkcijos sutrikimo / nepakankamumo atvejais reikia apsvarstyti gydymo koregavimo galimybes (žr. 4.2 skyrių).

Kraujavimas

Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (KEAFR) slopinimas gali būti susijęs su kraujavimo rizikos padidėjimu.

Pacientai, kuriems yra žinoma kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, kuriems yra paveldėtas polinkis kraujuoti, arba pacientai, kuriems taikomas antikoaguliacinis gydymas visa doze, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Vaistiniame preparate patekus į rinką, gauta pranešimų apie nesunkius ir sunkius kraujavimo atvejus, kurių kai kurie buvo mirtini (įskaitant pacientus, gydomus ar negydomus antikoaguliantais ar kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti kraujavimą). Taigi šiuos pacientus nintedanibu galima gydyti tik tuo atveju, jei numatoma nauda persveria galimą riziką.

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai

Pacientai, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas ar smegenų insultas, į klinikinius tyrimus buvo neįtraukti. Klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais metu arterijų tromboemboliniai reiškiniai buvo nedažni (nintedanibo 2,5 %, palyginti su placebo 0,7 %, INPULSIS tyrime; nintedanibo 0,9 %, palyginti su placebo 0,9 %, INBUILD tyrime; nintedanibo 0,7 %, palyginti su placebo 0,7 %, SENCIS tyrime). INPULSIS tyrimuose miokardo infarktą didesnė procentinė dalis pacientų patyrė nintedanibo grupėje (1,6 %), palyginti su placebo grupe (0,5 %), nors išeminę širdies ligą atspindintys nepageidaujami reiškiniai nintedanibu ar placebo gydytose grupėse buvo subalansuoti. Miokardo infarkto dažnis INBUILD tyrime buvo mažas: nintedanibo 0,9 %, palyginti su placebo 0,9 %.

SENSCIS tyrimo metu miokardo infarkto dažnis placebo grupėje buvo mažas (0,7 %), o nintedanibo grupėje nebuvo stebėtas.

Pacientus, kuriems rizika širdies ir kraujagyslių sistemai, įskaitant sergančius širdies vainikinių arterijų liga, yra didesnė, reikia gydyti atsargiai. Pacientams, kuriems atsiranda ūminės miokardo išemijos požymių ar simptomų, turi būti apsvarstytas gydymo pertraukimas.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijų disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti nintedanibu, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau buvusi diagnozuota aneurizma.

Venų tromboembolija

Klinikinių tyrimų metu venų tromboembolijos rizikos padidėjimo nintedanibu gydytiems pacientams nestebėta. Dėl nintedanibo veikimo mechanizmo pacientams tromboembolinių reiškinių rizika gali būti padidėjusi.

Virškinimo trakto perforacijos ir išeminis kolitas

Klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais metu abiejose gydymo grupėse pacientams nustatytas iki 0,3 % perforacijos dažnis. Dėl nintedanibo veikimo mechanizmo pacientams virškinimo trakto perforacijos rizika gali būti padidėjusi. Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos ir išeminio kolito atvejus, kai kurie iš jų buvo mirtini. Ypač atsargiai reikia gydyti pacientus, kuriems anksčiau buvo atlikta operacija pilvo ertmėje, kurie anksčiau sirgo pepsine opa arba divertikuline liga arba kartu vartoja kortikosteroidų arba NVNU. Nintedanibą galima pradėti vartoti tik praėjus mažiausiai 4 savaitėms po operacijos pilvo ertmėje. Pacientams, kuriems išsivystė virškinimo trakto perforacija arba išeminis kolitas, gydymą nintedanibu reikia nutraukti visam laikui. Išskirtiniais atvejais galima vėl pradėti gydymą nintedanibu visiškai išgijus nuo išeminio kolito ir atidžiai įvertinus paciento būklę bei kitus rizikos veiksnius.

Nefrozinio lygio proteinurija ir trombozinė mikroangiopatija

Poregistraciniu laikotarpiu gauta labai mažai pranešimų apie nefrozinio lygio proteinurijos atvejus su inkstų funkcijos sutrikimu arba be jo. Individualių atvejų histologiniai radiniai rodė glomerulų mikroangiopatiją su inkstų trombais arba be jų. Pastebėta, kad simptomai išnyko nutraukus gydymą nintedanibu, kai kuriais atvejais išliko tam tikra proteinurija. Pacientams, kuriems atsiranda nefrozinio sindromo požymių ar simptomų, reikia įvertinti gydymo pertraukimo būtinybę.

KEAF reakcijų sekos inhibitoriai buvo susieti su trombozine mikroangiopatija (TMA), įskaitant labai mažai atvejų, nustatytų vartojant nintedanibą. Nintedanibą vartojančiam pacientui nustačius su TMA susijusių laboratorinių arba klinikinių pakitimų, reikia nutraukti gydymą nintedanibu ir atlikti nuodugną vertinimą dėl TMA.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Poregistraciniu laikotarpiu nustatyta keletas užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo (UGES) atvejų. UGES – tai neurologinis sutrikimas (patvirtinamas magnetinio rezonanso tyrimu), galintis pasireikšti galvos skausmu, hipertenzija, regėjimo sutrikimais, traukuliais, letargija, sumišimu ir kitais regos bei neurologiniais simptomais ir galintis baigtis mirtimi. Pranešimų apie UGES gauta vartojant kitų KEAF inhibitorių. Įtarus UGES, gydymą nintedanibu būtina nutraukti. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė UGES, kartotinio gydymo nintedanibu poveikis nežinomas; sprendimas dėl gydymo atnaujinimo paliekamas gydytojui.

Hipertenzija

Nintedanibo vartojimas gali padidinti kraujospūdį. Sisteminių kraujospūdį reikia matuoti periodiškai ir tada, kai kliniškai būtina.

Plaučių hipertenzija

Duomenų apie nintedanibo vartojimą plaučių hipertenzija sergantiems pacientams yra nedaug. Pacientai, kuriems yra reikšminga plaučių hipertenzija (≤ 2 l/min./m² širdies indeksas arba parenteriniu būdu skiriamas epoprostenolis ir (arba) treprostinilis, arba reikšmingas dešinėsios širdies nepakankamumas), į INBUILD ir SENSICIS tyrimus nebuvo įtraukti.

Pacientų, kuriems yra sunki plaučių hipertenzija, nintedanibu gydyti negalima. Lengva ir vidutinio sunkumo plaučių hipertenzija sergančius pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti.

Žaizdos gijimo komplikacija

Klinikinių tyrimų metu pablogėjusio žaizdos gijimo dažnio padidėjimo nepastebėta. Remiantis veikimo mechanizmu, nintedanibas gali pabloginti žaizdos gijimą. Nebuvo atlikta nintedanibo tyrimų, skirtų jo poveikiui žaizdos gijimui ištirti. Todėl gydymą nintedanibu reikia pradėti, o tuo atveju, kai jo vartojimas buvo nutrauktas prieš operaciją – atnaujinti, tik kliniškai įvertinus, kad žaizda gyja pakankamai gerai.

Derinimas su pirfenidonu

Specialiu farmakokinetikos tyrimu tirtas nintedanibo vartojimas kartu su pirfenidonu pacientams, sergantiems IPF. Remiantis gautais rezultatais, reikšmingos nintedanibo ir pirfenidono farmakokinetinės tarpusavio sąveikos įrodymų, šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu, nėra (žr. 5.2 skyrių). Kadangi abiejų vaistinių preparatų saugumo duomenys panašūs, galima tikėtis adityvių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant nepageidaujamą poveikį virškinimo traktui ir kepenims. Naudos ir rizikos santykis, vartojant kartu su pirfenidonu, neiširtas.

Poveikis QT intervalui

Klinikinių tyrimų programoje (5.1 skyrius) nebuvo pastebėta nintedanibo QT intervalą ilginančio poveikio. Kadangi žinoma, jog kai kurie tirozino kinazės inhibitoriai daro poveikį QT intervalui, reikia atsargiai skirti nintedanibą pacientams, kuriems gali pailgėti QTc intervalas.

Alerginė reakcija

Nintedanib Viatris sudėtyje yra sojų lecitino. Žinoma, kad sojai jautriems asmenims dietiniai sojų produktai gali sukelti alergines reakcijas, įskaitant sunkią anafilaksiją (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, jautriems žemės riešutų baltymams, yra didesnė rizika patirti sunkias reakcijas į sojų preparatus.

Vaikų populiacija

Duomenys apie nintedanibo vartojimą pacientams vaikams apima tik nedidelį fibrozinių intersticinių plaučių ligų pogrupį (žr. 5.1 skyrių). Šis pogrupis neapima visų etiologijų, susijusių su progresuojančia fibrozine intersticine plaučių liga vaikams.

Yra daugiau netikrumo dėl gydymo naudos vaikams nei suaugusiesiems.

Pirmiau suaugusiesiems pacientams išvardytas atsargumo priemonės reikia taikyti ir pacientams vaikams.

Konkrečios dozės mažinimo rekomendacijos vaikų populiacijai pateikiamos 1 lentelėje.

Vaikų populiacijos ypatumai aprašyti toliau.

Kaulų vystymasis ir augimas

Atliekant ikiklinikinius tyrimus, nustatyta grįžtamų epifizų augimo plokštelių pokyčių (žr. 5.3 skyrių). Atliekant klinikinį tyrimą su pacientais vaikais, nintedanibo vartojimo metu reikšmingo augimo sulėtėjimo nestebėta. Tačiau ilgalaikių saugumo duomenų pacientams vaikams nėra. Reikia reguliariai stebėti pacientų, kurių epifizės atviros, augimą ir rekomenduojama vertinti epifizų augimo plokštelių pokyčius, atliekant kasmetinį kaulų vaizdinį tyrimą. Pacientams, kuriems pasireiškia augimo sutrikimo požymių arba epifizų augimo plokštelių pokyčių, reikia įvertinti gydymo nutraukimo galimybę.

Dantų vystymosi sutrikimai

Atliekant ikiklinikinius tyrimus, nustatyta dantų vystymosi sutrikimų (žr. 5.3 skyrių). Klinikiniu tyrimu su pacientais vaikais dantų vystymosi sutrikimų rizika nebuvo patvirtinta. Atsargumo dėlei reikia reguliariai bent kas 6 mėnesius atlikti burnos ertmės ir dantų patikrą, kol baigsis dantų vystymasis ir augimas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

P-glikoproteinas (P-gp)

Nintedanibas yra P-gp substratas (žr. 5.2 skyrių). Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikai skirtu tyrimo metu kartu vartojamas stipriai veikiantis P-gp inhibitorius ketokonazolas nintedanibo ekspoziciją, remiantis AUC, padidino 1,61 karto, remiantis $C_{\max}$ – 1,83 karto. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo metu kartu vartojamas stipriai veikiantis P-gp induktorius rifampicinas nintedanibo ekspoziciją, remiantis AUC, sumažino 50,3 %, remiantis $C_{\max}$ – 60,3 %, palyginti su ekspozicija monoterapijos nintedanibu metu. Nintedanibą derinant su stipriai veikiančiais P-gp inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, eritromicinu ar ciklosporinu), gali padidėti nintedanibo ekspozicija. Tais atvejais reikia atidžiai stebėti, kaip pacientas toleruoja nintedanibą. Dėl nepageidaujamų reakcijų gali prireikti nintedanibo vartojimą pertraukti, sumažinti jo dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Stipriai veikiantys P-gp induktoriai (pvz., rifampicinas, karbamazepinas, fenitoinas ir paprastųjų jonažolių preparatai) gali sumažinti nintedanibo ekspoziciją. Reikia apvarstyti galimybę kartu vartoti parinkti alternatyvų vaistinių preparatų, kuris P-gp visai neindukuoja ar indukuoja mažai.

Citochromo (CYP) fermentai

Tik maža dalis nintedanibo biotransformacijos vyksta veikiant CYP fermentams. Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad nintedanibas ir jo metabolitai, t. y. laisvosios rūgšties dalis BIBF 1202 ir jos gliukuronidas – BIBF 1202 gliukuronidas – CYP fermentų neslopina ir neindukuoja (žr. 5.2 skyrių). Taigi manoma, kad CYP metabolizmu pagrįstos vaistinių preparatų sąveikos su nintedanibu tikimybė yra maža.

Derinimas su kitais vaistiniaisiais preparatais

Nintedanibą vartojant kartu su geriamaisiais hormoniniais kontraceptikais, geriamųjų hormoninių kontraceptikų farmakokinetika reikšmingai nepakito (žr. 5.2 skyrių).

Nintedanibą vartojant kartu su bozentanu, nintedanibo farmakokinetika nepakito (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Nintedanibas gali pakenkti žmogaus vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastoti gydymo nintedanibu metu. Pradedant gydymą, gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės nintedanibo dozės pavartojimo jos turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą. Nintedanibas reikšmingai neveikia etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicijos kraujo plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Geriamųjų hormoninių kontraceptikų veiksmingumas gali sumažėti dėl vėmimo ir (arba) viduriavimo arba kitų būklių, kurios gali paveikti absorbciją. Geriamųjų hormoninių kontraceptikų vartojančios moterys, kurios patiria minėtas būkles, turi būti informuotos naudoti alternatyvią labai veiksmingą kontracepcijos priemonę.

Nėštumas

Informacijos apie nintedanibo vartojimą nėštumo metu nėra, bet su gyvūnais atlikti ikiklinikiniai tyrimai parodė šios veikliosios medžiagos toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Kadangi nintedanibas gali pakenkti ir žmogaus vaisiui, nėštumo metu jis neturi būti vartojamas (žr. 4.3 skyrių), taip pat prieš pradedant gydymą nintedanibu ir prireikus gydymo metu reikia atlikti nėštumo testus.

Pacientes reikia perspėti, kad jos praneštų savo gydytojui ar vaistininkui, jei pastoja gydymo nintedanibu metu.

Jei pacientė pastoja vartodama nintedanibą, gydymą būtina nutraukti ir ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nėra informacijos, ar nintedanibo ir jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad nedideli kiekiai nintedanibo ir jo metabolitų ($\leq 0,5$ % pavartotos dozės) išsiskyrė į žindomų žiurkių pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydymo nintedanibu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Remiantis ikiklinikiniais tyrimais, vyrų vaisingumo sutrikimo įrodymų nėra (žr. 5.3 skyrių). Poūmio ir lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu žiurkių patelių vaisingumo sutrikimų, esant sisteminei ekspozicijai, kuri prilygsta atsirandančiai nuo didžiausios rekomenduojamos dozės žmogui (DRDŽ) 150 mg du kartus per parą, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nintedanibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia patarti būti atsargiems, vairuojant ir valdant mechanizmus gydymo nintedanibu metu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu dažniausiai pasireiškusios su nintedanibo vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas, kūno svorio sumažėjimas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. Apie atrinktą nepageidaujamų reakcijų valdymą žr. 4.4 skyrių.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje pateikta nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų (NRV), suklasifikuotų pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, santrauka, kurioje dažnis apibūdintas šiomis sutartinėmis sąvokomis: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. NRV santrauka pagal dažnį

Organų sistemų klasė teiktinas terminas	Dažnis		
	Idiopatinė plaučių fibrozė	Kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo IPL	Su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Trombocitopenija	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Kūno svorio sumažėjimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Sumažėjęs apetitas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Dehidratacija	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos skausmas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai			
Miokardo infarktas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai			
Kraujavimas (žr. 4.4 skyrių)	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Hipertenzija	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Aneurizmos ir arterijų disekacijos	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai			
Viduriavimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pilvo skausmas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Vėmimas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pankreatitas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Kolitas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Vaistinių preparatų sukeltas kepenų pažeidimas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Gama glutamiltransferazės (GGT) aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Hiperbilirubinemija	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo padidėjimas kraujyje	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas	Dažnas	Dažnas	Nedažnas
Niežėjimas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Alopecija	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas

Organų sistemų klasė teiktinas terminas	Dažnis		
	Idiopatinė plaučių fibrozė	Kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo IPL	Su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga
Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai			
Inkštų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Nedažnas
Proteinurija	Nedažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Viduriavimas

Klinikinių tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių) viduriavimas buvo dažniausiai nustatytas virškinimo trakto reiškiny. Daugumai pacientų šis reiškinys buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Daugiau kaip dviem trečdaliams pacientų, kuriems pasireiškė viduriavimas, jis prasidėjo jau pirmaisiais trimis gydymo mėnesiais. Daugumai pacientų viduriavimas buvo gydomas viduriavimą slopinančiais vaistiniais preparatais, dozės mažinimu ar nintedanibo vartojimo pertraukimu (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų metu nustatyti viduriavimo reiškiniai apžvelgiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Viduriavimas per 52 savaites klinikinių tyrimų metu

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebas	Nintedanibas	Placebas	Nintedanibas	Placebas	Nintedanibas
Viduriavimas	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Sunkus viduriavimas	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1 %	4,2 %
Viduriavimas, dėl kurio sumažinta nintedanibo dozė	0 %	10,7 %	0,9 %	16 %	1 %	22,2 %
Viduriavimas, dėl kurio nutrauktas nintedanibo vartojimas	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

INPULSIS tyrimų metu kepenų fermentų aktyvumas padidėjo 13,6 % nintedanibu gydytų pacientų grupėje, palyginti su 2,6 % placebo vartojusių pacientų grupėje (žr. 4.4 skyrių). INBUILD tyrimo metu kepenų fermentų aktyvumas padidėjo 22,6 % nintedanibu gydytų pacientų, palyginti su 5,7 % placebo vartojusių pacientų. SENSCIS tyrimo metu kepenų fermentų aktyvumas padidėjo 13,2 % nintedanibu gydytų pacientų, palyginus su 3,1 % placebo vartojusių pacientų. Kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas buvo laikinas ir nesusijęs su kliniškai pasireiškusia kepenų liga.

Daugiau informacijos apie specialias populiacijas, rekomenduojamas priemones ir dozės koregavimą pasireiškus viduriavimui ir padidėjus kepenų fermentų aktyvumui kraujyje papildomai ieškokite atitinkamai 4.4 ir 4.2 skyriuose.

Kraujavimas

Klinikinių tyrimų metu kraujavimas nintedanibu gydytiems pacientams pasireiškė šiek tiek dažniau arba šis dažnis gydymo grupėse buvo panašus (nintedanibo 10,3 %, palyginti su placebo 7,8 %, INPULSIS tyrime; nintedanibo 11,1 %, palyginti su placebo 12,7 %, INBUILD tyrime; nintedanibo 11,1 %, palyginti su placebo 8,3 %, SENSISCIS tyrime). Dažniausiai pranešta apie nesunkų kraujavimą iš nosies. Sunkių kraujavimo reiškinių dažnis 2 gydymo grupėse buvo mažas (nintedanibo 1,3 %, palyginti su placebo 1,4 %, INPULSIS tyrime; nintedanibo 0,9 %, palyginti su placebo 1,5 %, INBUILD tyrime; nintedanibo 1,4 %, palyginti su placebo 0,7 %, SENSISCIS tyrime).

Kraujavimo reiškiniai, nustatyti po vaistinio preparato patekimo į rinką, be kitų organų sistemų, pasireiškė virškinimo, kvėpavimo ir centrinėje nervų sistemoje, dažniausiai registruotas kraujavimas iš virškinimo trakto (žr. 4.4 skyrių).

Proteinurija

Klinikinių tyrimų metu proteinurija pasireiškė retai ir jos dažnis gydymo grupėse buvo panašus (nintedanibo 0,8 %, palyginti su placebo 0,5 %, INPULSIS tyrime; nintedanibo 1,5 %, palyginti su placebo 1,8 %, INBUILD tyrime; nintedanibo 1 %, palyginti su placebo 0 %, SENSISCIS tyrime). Klinikinių tyrimų metu apie nefrozinį sindromą nepranešta. Poregistraciniu laikotarpiu gauta labai mažai pranešimų apie nefrozinio lygio proteinurijos atvejus su inkstų funkcijos sutrikimu arba be jo. Individualių atvejų histologiniai radiniai rodė glomerulų mikroangiopatiją su inkstų trompais arba be jų. Pastebėta, kad simptomai išnyko nutraukus gydymą nintedanibu, kai kuriais atvejais išliko tam tikra proteinurija. Pacientams, kuriems atsiranda nefrozinio sindromo požymių ar simptomų, reikia įvertinti gydymo pertraukimo būtinybę (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nintedanibo saugumo duomenų pacientams vaikams nepakanka.

Iš viso 39 pacientai, kurių amžius buvo nuo 6 iki 17 metų, vartojo nintedanibą atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame 24 savaičių trukmės tyrime, o paskui įvairios trukmės laikotarpius buvo gydomi nintedanibu atvirojo būdu (žr. 5.1 skyrių). Nintedanibo grupėje placebo kontroliuojamu 24 savaičių trukmės tyrimo laikotarpiu dažniausiai registruotos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (38,5 %), vėmimas (26,9 %), pykinimas (19,2 %), pilvo skausmas (19,2 %) ir galvos skausmas (11,5 %), tai atitiko saugumo duomenis, nustatytus suaugusiems pacientams, sergantiems IPF, kitomis lėtinėmis fibrozinėmis progresuojančio fenotipo IPL ir SS-IPL.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai, tokie kaip kepenų pažeidimas (3,8 %) ir padidėjęs fermentų aktyvumas tiriant kepenų funkciją (3,8 %), buvo registruoti placebo kontroliuojamo tyrimo laikotarpiu nintedanibo grupėje. Kadangi nepakanka duomenų, nėra aišku ar vaikams vaistinio preparato sukulto kepenų pažeidimo rizika yra tokia pat kaip suaugusiems (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis ikiklinikiniais duomenimis, vaikų klinikinio tyrimo metu kaip galima rizika stebėtas kaulų ir dantų vystymasis bei augimas (žr. 4.2, 4.4 ir 5.3 skyrius).

Pacientų, kuriems nustatyta gydymo metu išsivysčiusių pataloginių pokyčių epifizijų augimo plokštelėse, procentinė dalis, kuri 24 savaitę gydymo grupėse buvo panaši (po 7,7 % abiejose gydymo grupėse). Iki 52 savaitės pacientų, kuriems nustatyta pataloginių pokyčių, procentinė dalis vartojant nintedanibą / nintedanibą buvo 11,5 %, o placebo / nintedanibą – 15,4 %.

Pacientų, kuriems iki 24 savaitės atlikus dantų apžiūrą arba vaizdinimą nustatyta gydymo metu išsivysčiusių pataloginių pokyčių, procentinė dalis buvo 46,2 % nintedanibo grupėje ir 38,5 % placebo grupėje. Iki 52 savaitės pacientų, kuriems nustatyta pataloginių pokyčių, procentinė dalis vartojant nintedanibą / nintedanibą buvo 50 %, o placebo / nintedanibą – 46,2 %.

Ilgalaikių saugumo duomenų pacientams vaikams nėra. Nėra visiškai aiškus galimas poveikis augimui, dantų vystymuisi, lytiniam brendimui ir kepenų pažeidimo rizikai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus nintedanibo, specifinio priešnuodžio ar gydymo nėra. Du onkologinėje programoje dalyvaujantys pacientai vartojo per didelę daugiausia 600 mg du kartus per parą dozę iki aštuonių parų. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko žinomą nintedanibo saugumo apibūdinimą, t. y. padidėjo kepenų fermentų aktyvumas kraujyje ir virškinimo trakto simptomų dažnis. Abiem pacientams šios nepageidaujamos reakcijos praėjo. INPULSIS tyrimų metu vienas pacientas per neapsižiūrėjimą vartojo 600 mg paros dozę iš viso 21 dieną. Jam netikslaus dozavimo laikotarpiu pasireiškė ir praėjo nesunki nepageidaujama reakcija (nazofaringitas), kitų reiškinių nebuvo. Perdozavimo atveju reikia pertraukti gydymą ir prireikus pradėti taikyti įprastines palaikomąsias gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX09.

Veikimo mechanizmas

Nintedanibas yra smulkiamolekulinis tirozino kinazės inhibitorius, įskaitant trombocitų išskiriamo augimo faktoriaus receptorių (TAFR) α ir β , fibroblastų augimo faktoriaus receptorių (FAFR) 1-3 bei KEAFR 1-3. Be to, nintedanibas slopina Lck (limfocitams specifinę tirozinproteinkinazę), Lyn (tirozinproteinkinazę lyn), Src (protoonkogeno tirozinproteinkinazę src) ir CSF1R (kolonijas stimuliuojančio faktoriaus 1 receptoriaus) kinazes. Nintedanibas konkurenciniu būdu rišasi su šių kinazių adenosintrifosfato (ATF) prisijungimo vieta ir užblokuoja viduląstelines signalų perdavimo kaskadas, kurios, sergant intersticinėmis plaučių ligomis, dalyvauja fibrozinio audinio remodeliacijos proceso patogenezėje.

Farmakodinaminis poveikis

Žmogaus ląsteles tiriant *in vitro* nustatyta, kad nintedanibas slopina procesus, kurie, manoma, yra susiję su fibrozės patogenezės pradžia, fibrozę skatinančių mediatorių atpalaidavimu iš periferinio kraujo monocitinių ląstelių bei makrofagų poliarizacija į alternatyviai aktyvintus makrofagus. Nustatyta, kad nintedanibas slopina svarbiausius organų fibrozės procesus, fibroblastų proliferaciją, jų migraciją bei transformaciją į aktyvių miofibroblastų fenotipą, taip pat užląstelinio matriksos sekreciją. Tyrimų su gyvūnais metu tiriant įvairius IPF, SS / SS-IPL, su reumatoidiniu artritu (RA) susijusios IPL ir kitų organų fibrozės modelius, nustatytas nintedanibo priešuždegiminis ir antifibrozinis poveikis plaučiams, odai, širdžiai, inkstams ir kepenims. Nintedanibas veikė ir kraujagysles. Vaistinis preparatas slopino odos mikrokraujagyslių endotelio ląstelių apoptozę ir sulėtino plaučių kraujagyslių remodeliacijos procesus, nes jam veikiant sumažėjo kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija, plaučių kraujagyslių sienelių storis ir užsikimšusių plaučių kraujagyslių procentinė dalis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

Nintedanibo klinikinis veiksmingumas buvo tirtas dviejų III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų identiškos struktūros IPF sergančių pacientų tyrimų (INPULSIS-1 (1 199.32) ir INPULSIS-2 (1 199.34) metu. Pacientai, kurių forsuta gyvybinė plaučių talpa (FGPT) tyrimo pradžioje buvo < 50 % būtinojo dydžio ar anglies monoksido difuzija plaučiuose (DLCO, koreguota hemoglobinei) tyrimo pradžioje buvo < 30 % būtinojo dydžio, į tyrimus nebuvo įtraukti. Pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu santykiu 3:2 suskirstyti 52 savaites du kartus per parą vartoti nintedanibo 150 mg arba placebo.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo metinis FGPT sumažėjimo rodmuo. Pagrindinės antracilės vertinamosios baigtys buvo *Saint George* kvėpavimo klausimyno (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) bendro balo 52 savaitę pokytis, palyginti su pradiniu, ir laikotarpis iki pirmojo ūmaus IPF pasunkėjimo.

Metinis FGPT sumažėjimo rodmuo

Nintedanibą vartojusių pacientų metinis FGPT sumažėjimo rodmuo (ml) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su placebo vartojusių pacientų. Gydomo poveikis buvo pastovus abiejų tyrimų metu. Atskirų tyrimų ir bendri rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Metinis FGPT sumažėjimo (ml) rodmuo tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys – gydyta grupė

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 Bendri duomenys	
	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Analizuotų pacientų skaičius	204	309	219	329	423	638
Sumažė- jimo per 52 savaites rodmuo ¹ (SP)	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Palyginimas su placebo						
Skirtumas ¹		125,3		93,7		109,9
95 % PI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144)
p reikšmė		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

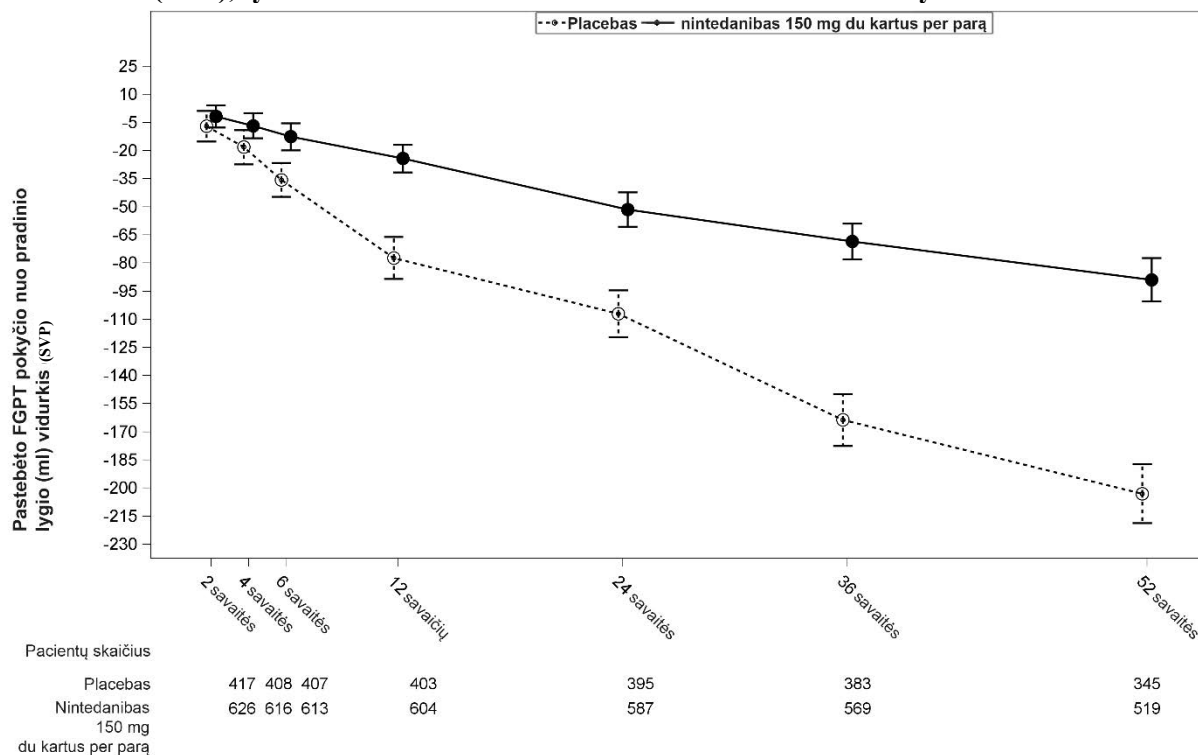
¹ Apskaičiuota remiantis atsitiktinio koeficiento regresijos modeliu.

PI: pasikliautinis intervalas

Jautrumo analizėje, kurioje buvo laikoma, kad pacientų, kurių duomenų trūksta 52 savaitę, FGPT sumažėjimas po paskutinės stebėtos vertės bus toks pat, kaip ir visų placebo vartojusių pacientų, pakoreguotas metinių sumažėjimo rodmenų skirtumas tarp nintedanibą vartojusių ir placebo vartojusių buvo 113,9 ml per metus (95 % PI: 69,2, 158,5) INPULSIS-1 ir 83,3 ml per metus (95 % PI: 37,6, 129) INPULSIS-2 tyrimuose.

1 pav. parodytas pokyčio kitimas nuo pradinio lygmens laikui bėgant abiejose gydymo grupėse yra paremtas bendra tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 analize.

1 pav. Pastebėto FGPT pokyčio kitimo nuo pradinio lygmens (ml) laikui bėgant vidurkis (SVP), tyrimai INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 – bendri duomenys



2x/p = du kartus per parą

Reagavusiųjų FGPT atsaku analizė

Abiejuose INPULSIS tyrimuose FGPT atsaku reagavusiųjų, apibrėžtų kaip pacientai, kurių absoliutus FGPT, išreikštas procentais nuo būtinojo dydžio, sumažėjimas buvo ne didesnis kaip 5 % (riba, rodanti mirštamumo nuo IPF rizikos didėjimą), dalis nintedanibu gydytoje grupėje buvo reikšmingai didesnė, palyginti su placebo gydyta grupe. Panašūs rezultatai buvo gauti analizei naudojant konservatyvią 10 % ribą. Atskirų tyrimų ir bendri rezultatai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Reagavusiųjų FGPT atsaku 52 savaitę dalis tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys – gydyta grupė

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 Bendri duomenys	
	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Analizuotų pacientų skaičius	204	309	219	329	423	638
5 % riba						
Reagavusiųjų ¹ FGPT atsaku skai- čius (%)	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53)
Palyginimas su placebo						
Šansų santykis		1,85		1,79		1,84
95 % PI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p reikšmė ²		0,001		0,0011		< 0,0001
10 % riba						
Reagavusiųjų ¹ FGPT atsaku skai- čius (%)	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Palyginimas su placebo						
Šansų santykis		1,91		1,29		1,58
95 % PI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p reikšmė ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Reagavusieji pacientai yra tie, kurių absoliutus FPGT % nuo būtinojo dydžio sumažėjimas buvo ne didesnis kaip 5 % arba 10 %, priklausomai nuo ribos ir FPGT rodmens 52 savaitę.

² Pagrįsta logistine regresija.

Laikas iki progresavimo (≥ 10 % absoliutus FPGT % nuo būtinojo dydžio sumažėjimas arba mirtis)

Abiejuose INPULSIS tyrimuose progresavimo rizika statistiškai reikšmingai sumažėjo pacientams, gydytiems nintedanibu, palyginti su placebo. Bendroje analizėje RS buvo 0,6, tai rodo 40 % progresavimo rizikos sumažėjimą pacientams, gydytiems nintedanibu, palyginti su vartojusiais placebo.

6 lentelė. Pacientų, kuriems per 52 savaites nustatytas ≥ 10 % absoliutus FPGT % nuo būtinojo dydžio sumažėjimas ar mirtis, ir laikas iki progresavimo INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys – gydyta grupė

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 Bendri duomenys	
	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius	204	309	219	329	423	638
Pacientų, kuriems pasireiškė pasunkėjimas, skaičius (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42)	98 (29,8)	175 (41,1)	173 (27,1)
Palyginimas su placebo ¹						
p reikšmė ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Rizikos santykis ³		0,53		0,67		0,6
95 % PI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

¹ Remiantis duomenimis, surinktais iki 372 dienos (52 savaitės + 7 dienų riba).

² Remiantis logaritminiu ranginiu testu.

³ Remiantis Cox regresijos modeliu.

SGRQ bendro balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę

Bendroje INPULSIS tyrimų analizėje pradinio vertinimo SGRQ balas nintedanibo grupėje buvo 39,51, o placebo grupėje – 39,58. Apskaičiuotas vidutinis SGRQ bendro balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę buvo mažesnis nintedanibu gydytoje grupėje (3,53) negu placebo gydytoje grupėje (4,96), skirtumas tarp gydymo grupių: -1,43 (95 % PI: -3,09, 0,23; p = 0,0923). Apskritai, nintedanibo poveikis su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, nustatytas bendru SGRQ balu, yra nedidelis ir rodo mažesnę blogėjimą, palyginti su placebo.

Laikotarpis iki pirmo ūmaus IPF pasunkėjimo

INPULSIS tyrimų bendra analizė skaičiaus atžvilgiu parodė mažesnę pirmo ūmaus pasunkėjimo riziką pacientams, vartojusiems nintedanibą, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo. Atskirų ir sujungtų tyrimų rezultatai pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Pacientų, kuriems per 52 savaites pasireiškė ūmus IPF pasunkėjimas, skaičiaus ir laikotarpio iki pirmo pasunkėjimo analizė, pagrįsta tyrėjo registruotais atvejais tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys – gydyta grupė

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 Bendri duomenys	
	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius	204	309	219	329	423	638
Pacientų, kuriems pasireiškė pasunkėjimas, skaičius (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Palyginimas su placebo ¹						
p reikšmė ²		0,6728		0,005		0,0823
Rizikos santykis ³		1,15		0,38		0,64
95 % PI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

¹ Remiantis duomenimis, surinktais iki 372 dienos (52 savaitės + 7 dienų riba).

² Remiantis logaritminiu ranginiu testu.

³ Remiantis Cox regresijos modeliu.

Atlikus iš anksto apibrėžtą jautrumo analizę, pacientų, kuriems per 52 savaites pasireiškė bent 1 pripažintas pasunkėjimas, dalis buvo mažesnė nintedanibu gydytoje grupėje (1,9 % pacientų) negu placebo gydytoje grupėje (5,7 % pacientų). Analizuojant pripažintus pasunkėjimo atvejus naudojant bendrus duomenis, laikotarpio iki pasunkėjimo analize nustatytas rizikos santykis (RS) buvo 0,32 (95 % PI: 0,16, 0,65; p = 0,001).

Išgyvenamumo analizė

Iš anksto apibrėžta bendra INPULSIS tyrimų išgyvenamumo duomenų analizė parodė, kad bendras mirštamumas per 52 savaites buvo mažesnis nintedanibu gydytoje grupėje (5,5 %), palyginti su placebo gydyta grupe (7,8 %). Laikotarpio iki mirties analize nustatytas RS buvo 0,7 (95 % PI: 0,43, 1,12; p = 0,1399). Visų išgyvenamumo vertinamųjų baigčių rezultatai (pvz., mirštamumas vartojant vaistinį preparatą ir mirštamumas dėl kvėpavimo sistemos) parodė pastovų kiekybinį skirtumą nintedanibo naudai.

8 lentelė. Mirštamumas dėl visų priežasčių per 52 savaites tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys – gydyta grupė

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 Bendri duomenys	
	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius	204	309	219	329	423	638
Pacientų, kuriems pasireiškė pasunkėjimas, skaičius (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Palyginimas su placebo ¹						
p reikšmė ²		0,288		0,2995		0,1399
Rizikos koeficien- tas ³		0,63		0,74		0,7
95 % PI		(0,29; 1,36)		(0,4; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Remiantis duomenimis, surinktais iki 372 dienos (52 savaitės + 7 dienų riba).

² Remiantis logaritminio rango testu.

³ Remiantis Cox regresijos modeliu.

Ilgalaikis pacientų, sergančių IPF, gydymas nintedanibu (INPULSIS-ON)

Atvirajame tęstiniame nintedanibo tyrime dalyvavo 734 pacientai, sergantys IPF. Pacientai, baigę 52 savaitių gydymo kursą tyrime INPULSIS, buvo gydomi nintedanibu atviruoju būdu tęstiniame tyrime INPULSIS-ON. Pacientų, gydytų nintedanibu abiejuose – INPULSIS ir INPULSIS-ON – tyrimuose, ekspozicijos trukmės mediana buvo 44,7 mėnesio (ribos: 11,9-68,3). Žvalgomosios veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė metinį FGPT sumažėjimo per 192 savaites rodmenį, kuris visiems gydytiems pacientams siekė -135,1 (5,8) ml per metus ir atitiko pacientų, gydytų nintedanibu INPULSIS III fazės tyrimuose, metinį FGPT sumažėjimo rodmenį (-113,6 ml per metus). Nintedanibo nepageidaujamų reiškinių duomenys tyrime INPULSIS-ON atitiko stebėtus INPULSIS III fazės tyrimuose.

IPF sergantys pacientai, kuriems yra pažengęs plaučių funkcijos sutrikimas (INSTAGE)

INSTAGE buvo daugiacentris, tarptautinis, perspektyvinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, lygiagrečių grupių 24 savaites trukęs klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavusiems IPF sergantiems pacientams buvo pažengęs plaučių funkcijos sutrikimas ($DLCO \leq 35\%$ būtinąjo dydžio). 136 pacientams buvo taikoma nintedanibo monoterapija. Remiantis koreguotu vidutiniu pokyčiu nuo pradinio vertinimo, rezultatai pagal pirmąjį vertinamąjį baigtį 12 savaitę parodė -0,77 vienetais sumažėjusį *Saint George* kvėpavimo klausimyno (SGRQ) bendrą balą. *Post hoc* palyginimas parodė, kad šių pacientų FGPT sumažėjimas atitiko mažiau pažengusia liga sergančių pacientų, gydytų nintedanibu III fazės tyrimų INPULSIS metu, FGPT sumažėjimą. Nintedanibo saugumo ir toleravimo duomenys IPF sergantiems pacientams, kuriems yra pažengęs plaučių funkcijos sutrikimas, atitiko duomenis, nustatytus III fazės tyrimų INPULSIS metu.

Papildomi IV fazės tyrimo INJOURNEY duomenys, vartojant nintedanibo 150 mg du kartus per parą kartu su papildomu gydymu pirfenidonu

Gydymas nintedanibu kartu su pirfenidonu tirtas su 105 atsitiktinių imčių būdu atrinktais pacientais atliekant 12 savaičių žvalgomąjį atvirąjį atsitiktinių imčių nintedanibo 150 mg du kartus per parą tyrimą, vaistinio preparato vartojant kartu su papildomu pirfenidonu (titruotu iki 801 mg tris kartus per parą), palyginti su nintedanibo 150 mg du kartus per parą monoterapija. Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo pacientų, patyrusių nepageidaujamų virškinimo trakto reiškinių nuo pradinio vertinimo iki 12 savaitės, procentinė dalis. Nepageidaujami virškinimo trakto reiškiniai pasireiškė dažnai ir atitiko kiekvienam komponentui nustatytus saugumo duomenis. Pagal pranešimus, dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, kuriuos patyrė pacientai, gydyti pirfenidonu, kurio skirta papildomai su nintedanibu, šį režimą lyginant su nintedanibo monoterapija.

Vidutinis (SP) absoliutus FGPT pokytis nuo pradinės vertės 12 savaitę buvo -13,3 (17,4) ml pacientams, gydytiems nintedanibu kartu su papildomu pirfenidonu (n = 48), palyginti su -40,9 (31,4) ml pacientams, gydytiems vien nintedanibu (n = 44).

Kitos lėtinės fibrozės progresuojančio fenotipo intersticinės plaučių ligos (IPL)

Nintedanibo klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems kitomis lėtinėmis fibrozėmis progresuojančio fenotipo IPL, tirtas dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (INBUILD) metu. Pacientai, sergantys IPF, į tyrimą įtraukti nebuvo. Atrinkti tie lėtinės fibrozės IPL klinikinę diagnozę turintys pacientai, kuriems nustatyta reikšminga fibrozė (daugiau kaip 10 % fibrozinio požymių) atliekant DSGKT ir kuriems pasireiškė klinikinių progresavimo požymių (apibūdintų kaip FGPT sumažėjimas ≥ 10 %, FGPT sumažėjimas nuo ≥ 5 % iki < 10 % stiprėjant simptomams ar didėjančią patologiją rodant vaizdinamajam tyrimui arba stiprėjantys simptomai ir didėjanti vaizdinimo patologija per 24 mėnesius prieš atranką). Reikalauta, kad pacientų FGPT būtų didesnis arba lygus 45 % būtinojo dydžio, o DLCO būtų nuo 30 % iki mažiau kaip 80 % būtinojo dydžio. Pacientų liga turėjo būti progresavusi nepaisant taikytų tinkamų ligos valdymo priemonių, kurios taikytos, atsižvelgiant į atitinkama IPL sergančių pacientų gydymo klinikinę praktiką.

Iš viso 663 pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes, kurios ne trumpiau kaip 52 savaites vartojo nintedanibo 150 mg du kartus per parą arba vaistinį preparatą atitinkantį placebo. Nintedanibo ekspozicijos mediana viso tyrimo metu buvo 17,4 mėnesio, o vidutinė nintedanibo ekspozicija viso tyrimo metu siekė 15,6 mėnesio. Atsitiktinių imčių atranka buvo sluoksniuojama atsižvelgiant į DSGKT nustatytą fibrozės pobūdį, įvertintą centrinės įstaigos recenzentų. Atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 412 pacientų, kurių DSGKT rodė įprastai intersticinei pneumonijai (IIP) būdingą fibrozės pobūdį, ir 251 pacientas, kurių DSGKT rodė kitokio pobūdžio fibrozę. Šiame tyrime analizėms sudaryti 2 pagrindinės populiacijos pogrupiai: visi pacientai (bendroji populiacija) ir pacientai, kuriems DSGKT nustatytas IIP būdingas fibrozės pobūdis. Pacientai, kuriems DSGKT nustatytos kitokio pobūdžio fibrozės, sudarė papildomą populiaciją.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo metinis forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FGPT) (ml) sumažėjimo per 52 savaites rodmuo. Pagrindinės antraeilės vertinamosios baigtys buvo absoliutus bendrojo balo pokytis nuo pradinio pagal Kingo trumpąjį intersticinės plaučių ligos klausimyną (angl. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) 52 savaitę, laikotarpis iki pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo arba mirties per 52 savaites ir laikotarpis iki mirties per 52 savaites.

Pacientų amžiaus vidurkis (standartinis nuokrypis [SN, min.-maks.]) buvo 65,8 (9,8, 27-87) metų, o vidutinė FGPT, išreikšta procentais nuo būtinojo dydžio, – 69 % (15,6, 42-137). Pagrindinės klinikinės IPL diagnozės tyrime dalyvavusiose grupėse buvo pneumonitas dėl padidėjusio jautrumo (26,1 %), autoimuninės IPL (25,6 %), nespecifinė idiopatinė intersticinė pneumonija (18,9 %), kitaip neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija (17,2 %) ir kitos IPL (12,2 %).

Tyrimas INBUILD nebuvo skirtas arba pritaikytas nintedanibo naudai specifiniuose diagnostiniuose pacientų pogrupiuose įrodyti. Remiantis IPL diagnozėmis, pogrupiuose nustatyti pastovūs poveikiai.

Nintedanibo skyrimo pacientams, sergantiems labai retomis progresuojančiomis IPL, patirties nepakanka.

Metinis FGPT sumažėjimo rodmuo

Nintedanibą vartojusių pacientų metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (ml) buvo reikšmingai 107 ml mažesnis, palyginti su placebo vartojusių pacientų (9 lentelė); tai atitiko 57 % santykinį gydymo poveikį.

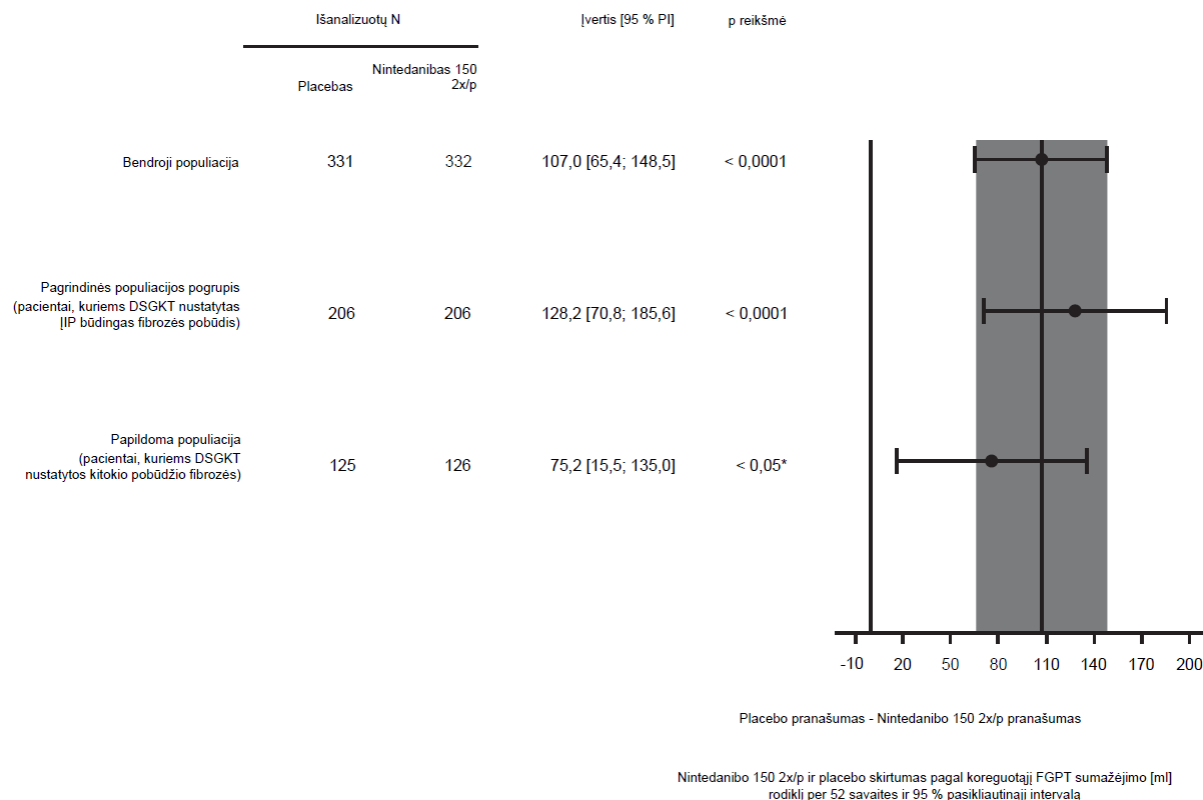
9 lentelė. Metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (ml)

	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Analizuotų pacientų skaičius	331	332
Sumažėjimo per 52 savaites rodmuo ¹ (SP)	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Palyginimas su placebo		
Skirtumas ¹		107
95 % PI		(65,4; 148,5)
p reikšmė		< 0,0001

¹ Remiantis atsitiktinio koeficiento regresija, į analizę įtraukus fiksuotą kategorinį gydymo poveikį, DSGKT nustatytą pobūdį, fiksuotą tolydžiųjų laiko ir pradinės FGPT [ml] veiksmų poveikį, įskaitant gydymo laiko atžvilgiu bei pradinio vertinimo laiko atžvilgiu tarpusavio sąveiką.

Pacientų, kuriems DSGKT nustatytas IIP būdingas fibrozės pobūdis, populiacijos pogrupiuose stebėti panašūs rezultatai. Gydymo poveikis atitiko rezultatus, gautus pacientų, kuriems DSGKT nustatytos kitokio pobūdžio fibrozės, papildomoje populiacijoje (sąveikos p reikšmė 0,2268) (2 pav.).

2 pav. Metinio FGPT sumažėjimo (ml) pacientų populiacijose per 52 savaites rodmens blobograma

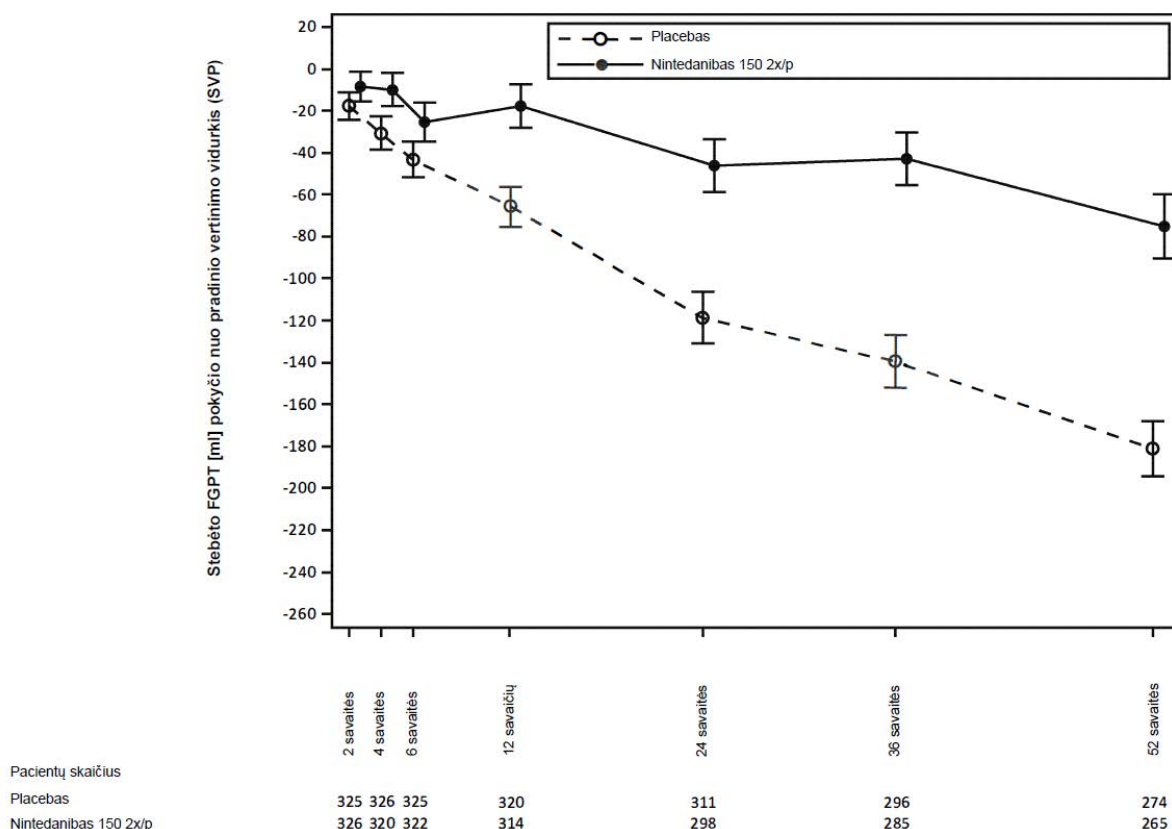


2x/p = du kartus per parą

Visos iš anksto apibrėžtos jautrumo analizės patvirtino nintedanibo poveikio mažinant metinį FGPT sumažėjimo rodmenį rezultatus ir nuoseklūs rezultatai stebėti iš anksto apibrėžtuose veiksmingumo pogrupiuose (pagal lytį, amžiaus grupę, rasę, pradinį FGPT, išreikštą % nuo būtiniojo dydžio, ir pradinę pagrindinę klinikinę IPL diagnozę grupėse).

3 pav. pavaizduotas laikinis FGPT vystymosi pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu, nustatytas gydymo grupėse.

3 pav. Stebėto FGPT pokyčio (ml) nuo pradinio vertinimo vidurkis (SVP) per 52 savaites



2x/p = du kartus per parą

Be to, palankus nintedanibo poveikis nustatytas vertinant koreguotąjį vidutinį absoliutų FGPT, išreikštas % nuo būtiniojo dydžio, pokytį nuo pradinio vertinimo 52 savaitę. Koreguotasis vidutinis absoliutus FGPT, išreikštas % nuo būtiniojo dydžio, pokytis nuo pradinio vertinimo iki 52 savaitės buvo mažesnis nintedanibu gydytoje grupėje (-2,62 %) nei placebo gydytoje grupėje (-5,86 %). Koreguotasis vidutinis skirtumas tarp gydymo grupių buvo 3,24 (95 % PI: 2,09, 4,4; vardinė $p < 0,0001$).

Reagavusiųjų FGPT atsaku analizė

FGPT atsaku reagavusiųjų, apibrėžtų kaip pacientai, kurių santykinis FGPT, išreikštas % nuo būtiniojo dydžio, sumažėjimas buvo ne didesnis kaip 5 %, dalis nintedanibo grupėje buvo didesnė, palyginti su placebo grupe. Panašūs rezultatai gauti analizei taikant 10 % ribą (10 lentelė).

10 lentelė. Reagavusiųjų FGPT atsaku 52 savaitę dalis INBUILD tyrime

	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Analizuotų pacientų skaičius	331	332
5 % riba		
Reagavusiųjų ¹ FGPT atsaku skaičius (%)	104 (31,4)	158 (47,6)
Palyginimas su placebo		
Šansų santykis ²		2,01
95 % PI		(1,46; 2,76)
Vardinė p reikšmė		< 0,0001
10 % riba		
Reagavusiųjų ¹ FGPT atsaku skaičius (%)	169 (51,1)	197 (59,3)
Palyginimas su placebo		
Šansų santykis ²		1,42
95 % PI		(1,04; 1,94)
Vardinė p reikšmė		0,0268

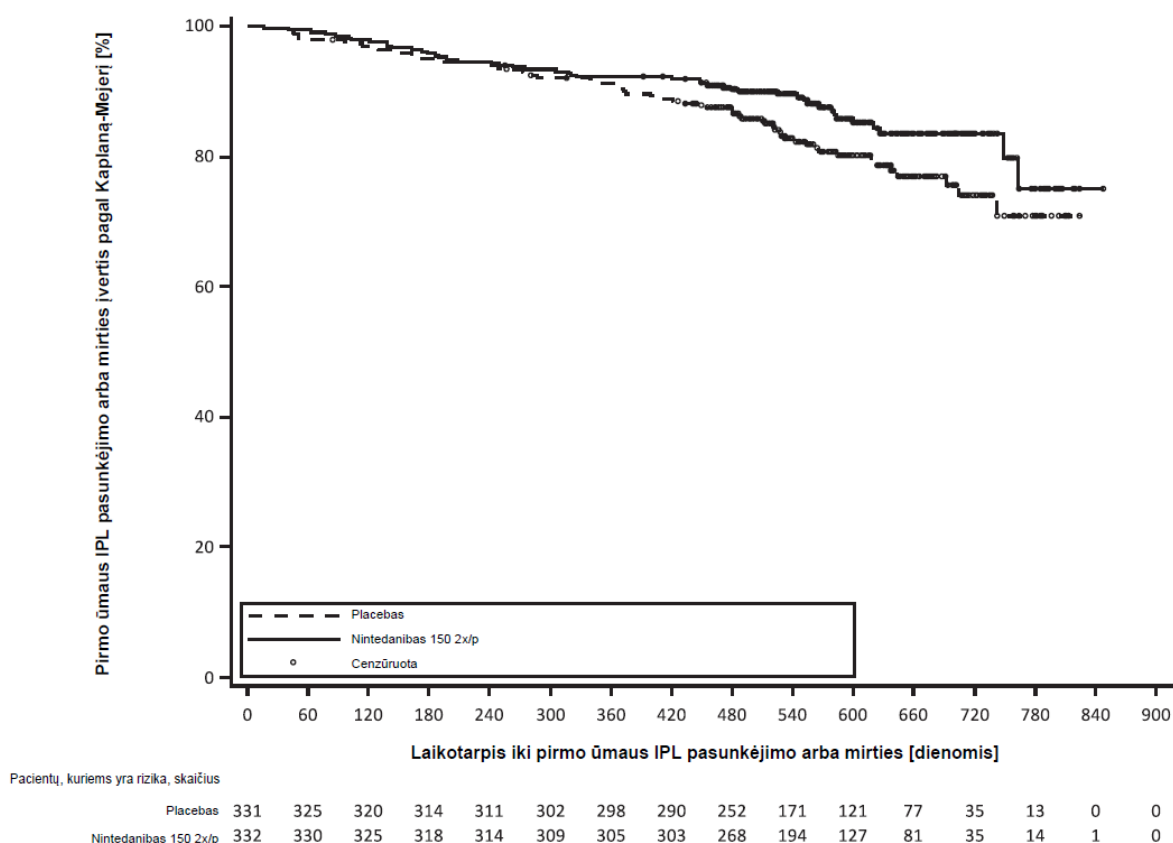
¹ Reagavusieji pacientai yra tie, kurių santykinis FGPT, išreikštas % nuo būtinojo dydžio, sumažėjimas buvo ne didesnis kaip 5 % arba 10 %, priklausomai nuo ribos, ir kuriems atliktas FGPT vertinimas 52 savaitę (pacientai, kurių duomenų 52 savaitę nebuvo, laikyti nereagavusiais).

² Remiantis logistiniu regresijos modeliu, kai tolydžioji kovariata yra pradinė FGPT, išreikšta % nuo būtinojo dydžio, o dvinarė kovariata – DSGKT nustatytas pobūdis.

Laikotarpis iki pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo arba mirties

Viso tyrimo metu pacientų, kurie patyrė bent vieną pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo reiškinių arba mirė, dalis nintedanibo grupėje buvo 13,9 %, o placebo grupėje – 19,6 %. RS buvo 0,67 (95 % PI: 0,46, 0,98; vardinė p = 0,0387), rodantis 33 % mažesnę pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo arba mirties riziką pacientams, vartojusiems nintedanibą, palyginti su placebo (4 pav.).

4 pav. Laikotarpio iki pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo arba mirties viso tyrimo metu Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivė



2x/p = du kartus per parą

Išgyvenamumo analizė

Mirties rizika nintedanibo grupėje, palyginti su placebo grupe, buvo mažesnė. RS buvo 0,78 (95 % PI: 0,5, 1,21; vardinė $p = 0,2594$), rodantis 22 % mažesnę mirties riziką pacientams, vartojusiems nintedanibą, palyginti su placebo.

Laikas iki progresavimo (≥ 10 % absoliutus FGPT, išreikštos % nuo būtinojo dydžio, sumažėjimas) arba mirties

INBUILD tyrimo metu progresavimo (≥ 10 % absoliutus FGPT, išreikštos % nuo būtinojo dydžio, sumažėjimas) arba mirties rizika buvo mažesnė nintedanibu gydomiems pacientams. Pacientų, patyrusių reiškinį, dalis nintedanibo grupėje buvo 40,4 %, o placebo grupėje – 54,7 %. RS buvo 0,66 (95 % PI: 0,53, 0,83; $p = 0,0003$), rodantis 34 % mažesnę progresavimo (≥ 10 % absoliutaus FGPT, išreikštos % nuo būtinojo dydžio, sumažėjimo) arba mirties riziką pacientams, vartojusiems nintedanibą, palyginti su placebo.

Gyvenimo kokybė

Koreguotasis vidutinis K-BILD bendrojo balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę placebo grupėje buvo -0,79 vieneto, o nintedanibo grupėje siekė 0,55. Skirtumas tarp gydymo grupių buvo 1,34 (95 % PI: -0,31, 2,98; vardinė $p = 0,1115$).

Koreguotasis vidutinis absoliutus dusulio srities simptomų balo pagal gyvenimo su plaučių fibroze klausimyną (angl. *Living With Pulmonary Fibrosis*, L-PF) pokytis nuo pradinio 52 savaitę nintedanibo grupėje buvo 4,28, o placebo grupėje siekė 7,81. Koreguotasis vidutinis skirtumas tarp grupių rodė nintedanibo pranašumą ir buvo -3,53 (95 % PI: -6,14, -0,92; vardinė $p = 0,0081$). Koreguotasis

vidutinis absoliutus L-PF kosulio srities simptomų balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę nintedanibo grupėje buvo -1,84, o placebo grupėje siekė 4,25. Koreguotasis vidutinis skirtumas tarp grupių rodė nintedanibo pranašumą ir buvo -6,09 (95 % PI: -9,65, -2,53; vardinė p = 0,0008).

Su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL)

Nintedanibo klinikinis veiksmingumas gydant SS-IPL sergančius pacientus buvo tirtas dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (SENSCIS) metu. Pacientams SS-IPL diagnozė buvo patvirtinta remiantis 2013 m. Amerikos reumatologijos kolegijos ir Europos Lygos prieš reumatą SS klasifikacijos kriterijais ir paskutinių 12 mėnesių laikotarpiu atliktu krūtinės ląstos didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos (DSGKT) tyrimu. Iš viso 580 pacientų atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes, kurios ne trumpiau kaip 52 savaites vartojo nintedanibo 150 mg du kartus per parą arba vaistinį preparatą atitinkantį placebo; iš jų buvo gydyti 576 pacientai. Atsitiktinė imtis buvo sluoksniuojama pagal antitopoizomerazės antikūno (ATA) buvimą. Atskiri pacientai koduotą tiriamąjį vaistinį preparatą vartojo iki 100 savaičių (nintedanibo ekspozicijos mediana buvo 15,4 mėnesio; vidutinė nintedanibo ekspozicija – 14,5 mėnesio).

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo. Pagrindinės antraeilės vertinamosios baigtys buvo absoliutus modifikuoto Rodnano odos pažeidimo skalės (angl. *modified Rodnan Skin Score*, mRSS) balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę ir absoliutus *Saint George* kvėpavimo klausimyno (SGRQ) bendro balo 52 savaitę pokytis, palyginti su pradiniu.

75,2 % visos pacientų populiacijos sudarė moterys. Vidutinis (standartinis nuokrypis [SN, min.-maks.]) amžius buvo 54 (12,2, 20-79) metai. Iš viso 51,9 % pacientų sirgo difuzine odos sistetine skleroze (SS) ir 48,1 % pacientų sirgo ribota odos SS. Vidutinis (SN) laikas nuo pirmojo ne Reino simptomo atsiradimo buvo 3,49 (1,7) metų. 49 % pacientų pradinio vertinimo metu buvo gydomi pastovia mikofenolato doze (46,5 % vartojo mikofenolato mofetilį; 1,9 % – mikofenolato natrio druską; 0,5 % – mikofenolio rūgštį). Mikofenolatu gydytų ir negydytų pacientų saugumo duomenys pradinio vertinimo metu buvo panašūs.

Metinis FGPT sumažėjimo rodmuo

Nintedanibą vartojusių pacientų metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (ml) buvo reikšmingai 41 ml mažesnis, palyginti su placebo vartojusių pacientų (11 lentelė); tai atitiko 43,8 % santykinį gydymo poveikį.

11 lentelė. Metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (ml)

	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Analizuotų pacientų skaičius	288	287
Sumažėjimo per 52 savaites rodmuo ¹ (SP)	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Palyginimas su placebo		
Skirtumas ¹		41
95 % PI		(2,9, 79)
p reikšmė		< 0,05

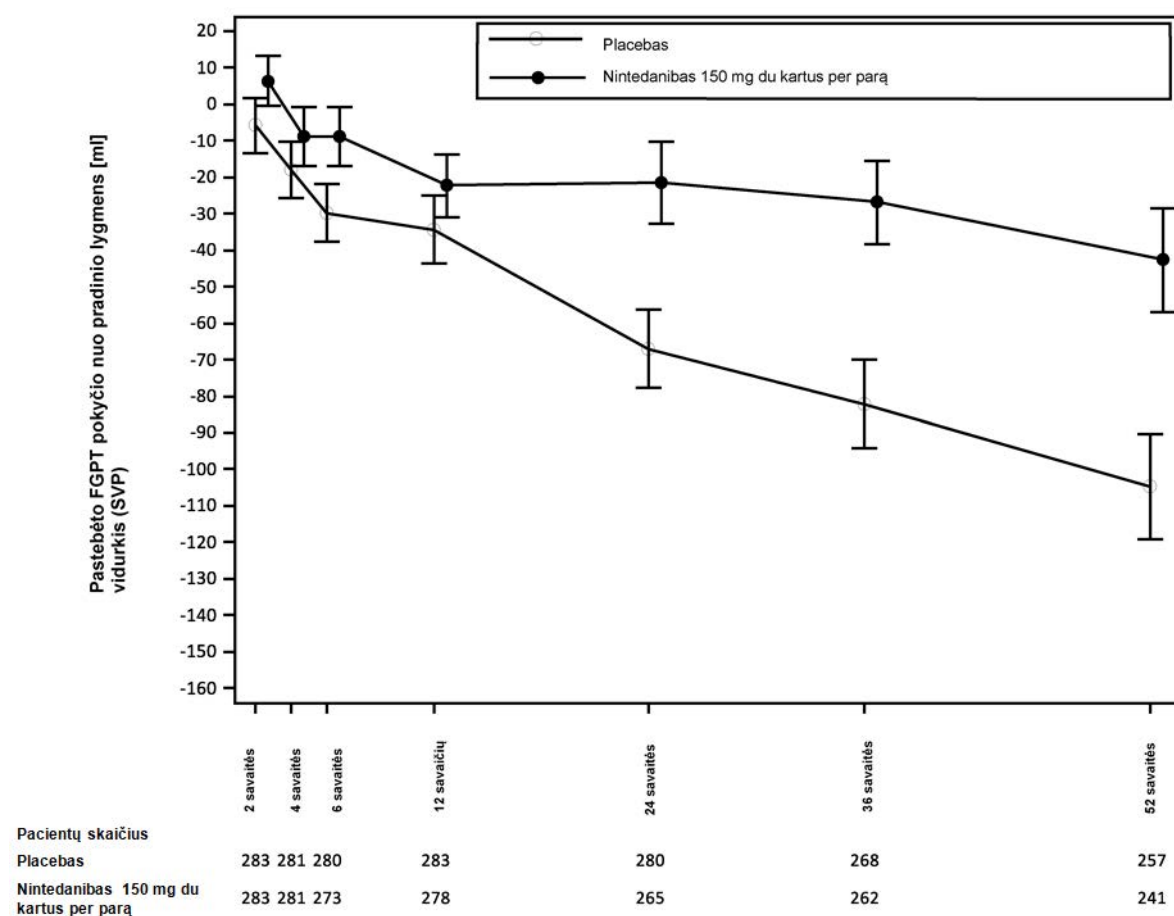
¹ Remiantis atsitiktinio koeficiento regresija, į analizę įtraukus fiksuotų kategorinių gydymo, ATA buvimą ir lyties veiksmų poveikį, fiksuotų tolydžių laiko, pradinės FGPT [ml], amžiaus ir ūgio veiksmų poveikį, įskaitant gydymo laiko atžvilgiu bei pradinio vertinimo laiko atžvilgiu tarpusavio sąveikas. Įvertintas atsitiktinis poveikis atsižvelgiant į pacientui specifinius konstantos ir laiko duomenis. Paklaidos pacientų imtyje modeliuotos taikant nestruktūrinę dispersijų-kovariacijų matricą. Kintamumas tarp individų modeliuotas taikant dispersinių komponentų dispersijų-kovariacijų matricą.

Visos iš anksto apibrėžtos jautrumo analizės patvirtino panašų nintedanibo poveikį mažinant metinį FGPT sumažėjimo rodmenį, o iš anksto apibrėžtuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį ir mikofenolato vartojimą) nenustatyta jokio heterogeniškumo.

Be to, panašus poveikis buvo pastebėtas kitoms plaučių funkcijos vertinamosioms baigtims, pvz., absoliučiam FGPT pokyčiui (ml) nuo pradinio lygmens 52 savaitę (5 pav. ir 12 lentelė) ir FGPT, išreikštos % nuo būtinojo dydžio, sumažėjimo per 52 savaites rodmeniui (13 lentelė), tai dar tvirčiau pagrindžia įrodymus apie SS-IPL progresavimą lėtinantį nintedanibo poveikį. Be to, mažiau nintedanibo grupės pacientų nustatytas > 5 % būtinojo dydžio absoliutus FGPT sumažėjimas (20,6 % nintedanibo grupėje, palyginti su 28,5 % placebo grupėje, bendras atsakas = 0,65, $p = 0,0287$). Santykinis FGPT sumažėjimas ml > 10 % buvo panašus abiejose grupėse (16,7 % nintedanibo grupėje, palyginti su 18,1 % placebo grupėje, bendras atsakas = 0,91, $p = 0,6842$). Atliekant šias analizes, FGPT vertės, kurių trūko 52 savaitę, buvo priskirtos prie blogiausių paciento verčių, nustatytų gydymo metu.

Žvalgomoji iki 100 savaičių (ilgiausio gydymo laikotarpio SENSICIS tyrime) duomenų analizė leido daryti prielaidą, kad SS-IPL progresavimą lėtinantis vartojamo nintedanibo poveikis išliko ilgiau kaip 52 savaites.

5 pav. FGPT pokyčio nuo pradinio lygmens (ml) 52 savaitę vidurkis (SVP)



2x/p = du kartus per parą

12 lentelė. Absoliutus FGPT pokytis nuo pradinio lygmens (ml) 52 savaitę

	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Analizuotų pacientų skaičius	288	288
Pradinis vidurkis (SN)	2 541 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Vidurkio ¹ (SP) pokytis nuo pradinio 52 savaitę	-101 (13,6)	-54,6 (13,9)
Palyginimas su placebo		
Vidurkis ¹		46,4
95 % PI		(8,1, 84,7)
p reikšmė		< 0,05

¹ Remiantis mišriu kartotinių matavimų modeliu (angl. *Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM), įtraukus fiksuotų kategorinių ATA buvimo, apsilankymo, gydymo ir apsilankymų tarpusavio sąveikos, pradinio vertinimo ir apsilankymų tarpusavio sąveikos, amžiaus, lyties ir ūgio veiksnių poveikį. Apsilankymas buvo kartotinio matavimo parametras. Paklaidos pacientų imtyje modeliuotos taikant nestruktūrinę dispersijų-kovariacijų matricą. Koreguotasis vidurkis buvo pagrįstas visų pagal šį analizės modelį vertintų pacientų duomenimis (ne tik tų pacientų, kurių pradiniai ir matavimo 52 savaitę duomenys nustatyti).

13 lentelė. Metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (% nuo būtinojo dydžio)

	Placebas	Nintedanibas 150 mg du kartus per parą
Analizuotų pacientų skaičius	288	287
Sumažėjimo per 52 savaites rodmuo ¹ (SP)	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Palyginimas su placebo		
Skirtumas ¹		1,15
95 % PI		(0,09, 2,21)
p reikšmė		< 0,05

¹ Remiantis atsitiktinio koeficiento regresija, į analizę įtraukus fiksuotų kategorinių gydymo ir ATA buvimo veiksnių poveikį, fiksuotų tolydžių laiko ir pradinės FGPT [% nuo būtinojo dydžio] veiksnių poveikį, įskaitant gydymo laiko atžvilgiu bei pradinio vertinimo laiko atžvilgiu tarpusavio sąveiką. Įvertintas atsitiktinis poveikis atsižvelgiant į pacientui specifinius konstantos ir laiko duomenis. Paklaidos pacientų imtyje modeliuotos taikant nestruktūrinę dispersijų-kovariacijų matricą. Kintamumas tarp individų modeliuotas taikant dispersinių komponentų dispersijų-kovariacijų matricą.

Modifikuotos Rodnano odos pažeidimo skalės (mRSS) balo pokytis nuo pradinio lygmens 52 savaitę

Koreguotasis vidutinis absoliutus mRSS balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę nintedanibo grupėje (-2,17 (95 % PI: -2,69, -1,65)) ir placebo grupėje (-1,96 (95 % PI: -2,48, -1,45)) buvo panašus. Koreguotasis vidurkių skirtumas tarp gydymo grupių buvo -0,21 (95 % PI: -0,94, 0,53; p = 0,5785).

St. George kvėpavimo klausimyno (SGRQ) bendro balo pokytis nuo pradinio lygmens 52 savaitę

Koreguotasis vidutinis absoliutus SGRQ bendro balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę nintedanibo grupėje (0,81 (95 % PI: -0,92, 2,55)) ir placebo grupėje (-0,88 (95 % PI: -2,58, 0,82)) buvo panašus. Koreguotasis vidurkių skirtumas tarp gydymo grupių buvo 1,69 (95 % PI: -0,73, 4,12; p = 0,1711).

Išgyvenamumo analizė

Mirštamumas per visą tyrimą nintedanibo grupėje (N = 10; 3,5 %) ir placebo grupėje (N = 9; 3,1 %) buvo panašus. Laikotarpio iki mirties per visą tyrimą analize nustatytas RS buvo 1,16 (95 % PI: 0,47, 2,84; p = 0,7535).

QT intervalas

Tyrimo, kuriame dalyvavo inkstų ląstelių vėžiu sergantys pacientai, buvo atlikti QT/QTc matavimai, kurie parodė, kad vienkartinės per burną vartotos 200 mg nintedanibo dozės ir 15 parų 2 kartus per parą per burną vartojamos daugkartinės 200 mg nintedanibo dozės QTcF intervalo nepailgino.

Vaikų populiacija

Kliniškai reikšmingos, progresuojančios fibrozinės intersticinės plaučių ligos (IPL) ir su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL) 6-17 metų vaikams ir paaugliams

Nintedanibo saugumas ir veiksmingumas 6-17 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems kliniškai reikšmingomis fibrozinėmis intersticinėmis plaučių ligomis (IPL), buvo tiriami žvalgomojo, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamu III fazės tyrimu (InPedILD 1199-0337).

Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 suskirstyti vartoti nintedanibą 24 savaites du kartus per parą (dozės pritaikant pagal kūno svorį, įskaitant 25 mg kapsulės vartojimą) arba vaistinių preparatų atitinkantį placebo, o paskui įvairios trukmės laikotarpius buvo gydomi nintedanibu atvirojo būdu. Leista taikyti standartinį gydymą gydančiojo gydytojo nuožiūra pagal klinikines indikacijas. Pirminiai InPedILD tyrimo tikslai buvo įvertinti nintedanibo dozė ir poveikį bei saugumą vaikams ir paaugliams, sergantiems kliniškai reikšminga fibrozine IPL. Veiksmingumas buvo vertinamas tik kaip antrinis tikslas.

Tyrimo InPedILD dalyvavo vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų, sergantys kliniškai reikšminga fibrozine IPL, kurių FGPT siekė bent 25 % būtinojo dydžio. Pacientai klasifikuoti kaip sergantys fibrozine IPL, remiantis fibrozės įrodymais dviem DSGKT skenavimais (kai vienas DSGKT skenavimas atliktas per paskutinius 12 mėnesių) arba fibrozės įrodymais plaučių biopsijoje ir vienu DSGKT skenavimu, atliktu per paskutinius 12 mėnesių.

Kliniškai reikšminga liga apibrėžta kaip balas pagal Fan ≥ 3 arba dokumentuotas klinikinio progresavimo įrodymas per bet kurį laikotarpį. Klinikinio progresavimo įrodymas buvo pagrįstas santykiniu FGPT sumažėjimu ≥ 10 % būtinojo dydžio, santykiniu FGPT sumažėjimu 5-10 % būtinojo dydžio su simptomų sustiprėjimu, pablogėjusia fibrozės eiga pagal DSGKT arba pagal kitus klinikinio pablogėjimo rodiklius, susijusius su progresuojančia plaučių fibroze (pvz., padidėjusiu deguonies poreikiu, sumažėjusia difuzijos geba), nors to nereikalauta įtraukiant pacientus, kurių balas pagal Fan ≥ 3 .

Iš viso atsitiktinių imčių būdu suskirstyti 39 pacientai (61,5 % mergaitės). Pradiniai duomenys:

- 6-11 metų: 12 pacientų, 12-17 metų: 27 pacientai. Vidutinis (standartinis nuokrypis [SN]) amžius buvo 12,6 (3,3) metų.
- Vidutinis (SN) kūno svoris buvo 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 metų: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 metų: 49,1 kg (16 kg).
- Bendrasis pradinio vertinimo vidutinis KMI ir amžiaus santykio Z balo pokytis (SN) buvo -0,6 (1,8).
- Bendrasis vidutinis FGPT Z balas (SN) pradinio vertinimo metu buvo -3,5 (1,9).

Tyrimo dalyvavusiems pacientams dažniausios pavienės gretutinės IPL diagnozės buvo šios:

- Surfaktanto baltymų stoka (nintedanibas: 26,9 %, placebo: 38,5 %);
- Sisteminė sklerozė (nintedanibas: 15,4 %, placebo: 23,1 %)
- Toksinis / jonizuojančiosios spinduliuotės / vaistinių preparatų sukeltas pneumonitas (nintedanibas: 11,5 %, placebo 7,7 %).
- Lėtinis padidėjusio jautrumo sukeltas pneumonitas registruotas 2 pacientams (nintedanibas: 7,7 %).
- Kitos gretutinės IPL diagnozės, registruotos po 1 atvejį atskiriems pacientams, buvo:
 - Po KKLT išsivysčiusi fibrozė;
 - Jaunatvinis RA;
 - Jaunatvinis idiopatinis artritas;
 - Dermatomiozitas (DM);
 - Deskvamacinis intersticinis pneumonitas;
 - H1N1 tipo gripas;
 - Neaiški (lėtinė difuzinė plaučių (pulmoninė) liga);
 - COPA sindromas;
 - COPA geno mutacija;

- o Nediferencijuota jungiamojo audinio liga;
- o Poinfekcinis obliteracinis bronchiolitas;
- o Nepatikslinta IPL;
- o Idiopatinė
- o Su STING susijusi vaskulopatija.

Pirmaeilės vertinamosios baigties rezultatai:

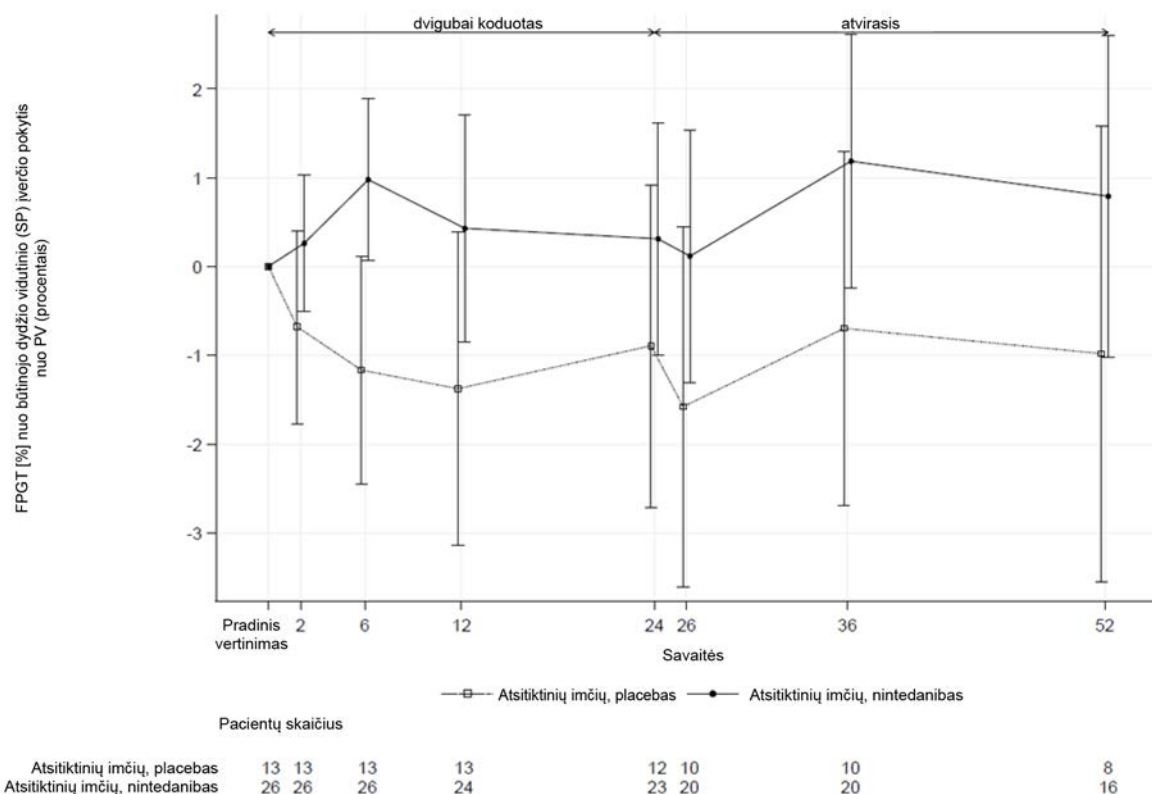
- **Nintedanibo vartojimas:**
 - o Nintedanibo ekspozicija, apibūdinta kaip $AUC_{\tau,ss}$, remiantis mėginių ėmimu esant pusiausvirajai būsenai, didžiaja apimtimi vaikams ir paaugliams buvo panaši į $AUC_{\tau,ss}$, nustatytą suaugusiesiems (žr. 5.2 skyrių).
- **Gydymo metu išsivystę nepageidaujami reiškiniai (24 savaitė):**
 - o Nintedanibo grupė: 84,6 % pacientų (6-11 metų: 75 %, 12-17 metų: 88,9 %);
 - o Placebo grupė: 84,6 % pacientų (6-11 metų: 100 %, 12-17 metų: 77,8 %).

Forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FGPT, išreikštos % nuo būtinojo dydžio) pokytis nuo pradinio vertinimo buvo tirama kaip antraeilė veiksmingumo vertinamoji baigtis. Rezultatai (6 pav.):

- **24 savaitė:**
 - o Nintedanibo atsitiktinių imčių grupė: koreguotasis vidutinis pokytis = 0,31 (95 % PI: -2,36; 2,98);
 - o Placebo grupė: koreguotasis vidutinis pokytis = -0,89 (95 % PI: -4,61; 2,82);
 - o FGPT, išreikštos % nuo būtinojo dydžio, skirtumas, rodantis nintedanibo pranašumą: 1,21 (95 % PI: -3,4; 5,81).
- **52 savaitė:**
 - o Nintedanibo atsitiktinių imčių grupė: koreguotasis vidutinis pokytis = 0,79 (95 % PI: -2,95; 4,53);
 - o Placebo atsitiktinių imčių grupė: koreguotasis vidutinis pokytis = -0,98 (95 % PI: -6,26; 4,3).

Vertinant FGPT, išreikštos % nuo būtinojo dydžio, vertinamąją baigtį ir daugelį kitų žvalgomųjų veiksmingumo vertinamųjų baigčių, pacientams vaikams nustatytas didelis atsako į gydymą nintedanibu kintamumas.

6 pav. Koreguotas vidutinis (SP) absoliutus FGPT (% nuo būtinojo dydžio) pokytis nuo pradinio vertinimo per 52 savaites — gydyta grupė*



* po 24 gydymo savaitių visiems pacientams buvo skiriamas nintedanibas atvirosios tyrimo dalies metu.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra nintedanibo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis IPF indikacijai.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra nintedanibo, tyrimų su jaunesnių kaip 6 metų vaikų populiacija duomenis fibrozinų IPL indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną pavartojus nintedanibo minkštąją želatinos kapsulę pavalgius, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro maždaug po 2-4 val. (svyravimo ribos 0,5-8 val.) Sveikų savanorių organizme 100 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas buvo 4,69 % (90 % PI: 3,615-6,078). Absorbcija ir biologinis prieinamumas sumažėja dėl nešiklių poveikio ir žymaus metabolizmo prieš patenkant į sisteminę kraujotaką. Nintedanibo ekspozicija didėjo proporcingai dozei, kai dozavimo intervalas buvo 50-450 mg vieną kartą per parą ir 150-300 mg du kartus per parą. Pusiausvyrinės koncentracijos kraujo plazmoje nusistovi ne vėliau kaip per vieną savaitę nuo dozavimo pradžios.

Po valgio pavartoto nintedanibo ekspozicija padidėjo maždaug 20 %, palyginti su ekspozicija po pavartojimo nevalgius (PI: 95,3-152,5 %), o absorbcija buvo uždelsta (po pavartojimo nevalgius t_{max} mediana 2 val., po pavartojimo pavalgius – 3,98 val.).

Atliekant *in vitro* tyrimą nustatyta, kad sumaišius nintedanibo kapsules su mažu kiekiu obuolienės ar šokoladinio pudingo, laikotarpiu iki 15 minučių poveikio vaistinio preparato kokybei nebuvo. Pastebėta, kad ilgiau laikant kapsules minkštame maiste, jos išsipučia ir deformuojasi, nes į želatininį kapsulės apvalką įsigeria vandens. Todėl vartojant kapsules su minkštu maistu nesitikima, kad klinikinis poveikis pakinta, jeigu jos suvartojamos iškart.

Atliekant vienkartinės nintedanibo dozės santykinio biologinio prieinamumo tyrimą, kuriame dalyvavo sveiki suaugę tiriamieji vyrai, vartoję vieną 100 mg minkštąją želatinos kapsulę arba keturias 25 mg minkštąsias želatinos kapsules, biologinis prieinamumas abiejose gydymo grupėse buvo panašus.

Pasiskirstymas

Nintedanibo pasiskirstymo kinetika mažiausiai yra dvifazė. Po infuzijos į veną buvo nustatytas didelis pasiskirstymo tūris (V_{ss} : 1 050 l, genotipinis variacijos koeficientas gVK – 45 %).

In vitro daug nintedanibo prisijungė prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, prisijungusios frakcijos buvo 97,8 %. Svarbiausias baltymas, prie kurio vaistinis preparatas prisijungia, yra serumo albuminas. Nintedanibas pirmiausiai pasiskirsto kraujo plazmoje, pasiskirstymo kraujyje ir kraujo plazmoje santykis yra 0,869.

Biotransformacija

Vyraujanti nintedanibo metabolizmo reakcija yra esterazių vykdomas hidrolizinis skaldymas, lemiantis laisvos rūgšties liekaną BIBF 1202. BIBF 1202 toliau gliukuroninimo, vykdomo uridino 5'-difosfo-gliukuronoziltransferazės fermentų (UGT), t. y. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ir UGT 1A10, metu verčiamas BIBF 1202 gliukuronidu.

Tik maža nintedanibo dalis biotransformuojama veikiant CYP fermentams. Vyraujantis metabolizme dalyvaujantis fermentas yra CYP 3A4. Absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo, eliminacijos (APME) tyrimo metu žmonių kraujo plazmoje pagrindinio nuo CYP priklausomo metabolito neaptikta. *In vitro* nuo CYP priklausomas metabolizmas sudarė apie 5 %, palyginti su maždaug 25 % esterio skaldymu. Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad nintedanibas, BIBF 1202 ir BIBF 1202 gliukuronidas CYP fermentų neslopina ir neindukuoja. Nintedanibo ir CYP substratų, CYP inhibitorių ar CYP induktorių tarpusavio sąveika nėra tikėtina.

Eliminacija

Bendras klirensas kraujo plazmoje po infuzijos į veną buvo didelis (Cl : 1 390 ml/min., gVK – 28,8 %). Per 48 valandas su šlapimu nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu išsiskyrė maždaug 0,05 % per burną pavartotos dozės (gVK: 31,5 %) ir maždaug 1,4 % į veną suleistos dozės (gVK: 24,2 %); inkstų klirensas buvo 20 ml/min. (gVK: 32,6 %). Per burną pavartojus [^{14}C] nintedanibo, su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo pagrindinis eliminacijos būdas buvo išsiskyrimas su išmatomis / tulžimi (93,4 % dozės, gVK – 2,61 %). Išsiskyrimas per inkstus, palyginti su bendru klirensu, buvo mažas (0,649 % dozės, gVK – 26,3 %). Bendras išsiskyrimas buvo vertinamas kaip visiškas (virš 90 %) per 4 paras po dozės pavartojimo. Nintedanibo galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo tarp 10 ir 15 val. (gVK: maždaug 50 %).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nintedanibo farmakokinetika (FK) gali būti laikoma tiesine atsižvelgiant į laiką (t. y. vienkartinės dozės duomenys gali būti ekstrapoliuoti į daugkartinių dozių duomenis). Kaupimasis po daugkartinių pavartojimų buvo toks: C_{max} padidėjo 1,04 karto, AUC_{τ} – 1,38 karto. Nintedanibo mažiausios koncentracijos išliko pastovios ilgiau nei vienerius metus.

Pernaša

Nintedanibas yra P-gp substratas. Apie galimą nintedanibo sąveiką su šiuo nešikliu žr. 4.5 skyriuje. Buvo įrodyta, kad *in vitro* nintedanibas nėra OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ar MRP-2 substratas ar inhibitorius. Nintedanibas taip pat nėra BCRP substratas. *In vitro* buvo nustatyta tik silpna geba slopinti OCT-1, BCRP ir P-gp, kuri laikoma kliniškai nereikšminga. Tai pasakytina ir apie nintedanibo buvimą OCT-1 substratu.

Populiacijos farmakokinetikos analizė ypatingose populiacijose

Nintedanibo FK savybės sveikų savanorių, IPF sergančių pacientų, kitomis lėtinėmis fibrozinėmis progresuojančio fenotipo IPL sergančių pacientų, SS-IPL sergančių pacientų ir vėžiu sergančių pacientų organizme buvo panašios. Remiantis pacientų, sergančių IPF ar nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSPV) (N = 1 191) populiacijos FK (popFK) analize ir aprašomaisiais tyrimais, lytis (kūno svoris pakoreguotas), lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas pagal kreatinino klirensą), alkoholio vartojimas ir P-gp genotipas nedarė įtakos nintedanibo ekspozicijai.

PopFK analizės parodė, vidutinį nintedanibo poveikį ekspozicijai priklausomai nuo amžiaus, kūno svorio ir rasės (žr. toliau). Remiantis tuo, kad ekspozicija atskirų asmenų organizme labai kito, manoma, kad šis nedidelis poveikis nėra kliniškai reikšmingas (žr. 4.4 skyrių).

Amžius

Nintedanibo ekspozicija su amžiumi didėja tiesiniu būdu. Palyginti su pacientais, kurių amžiaus mediana 62 metai, 45 metų paciento organizme $AUC_{\tau,ss}$ mažesnis 16 %, o 76 metų paciento organizme didesnis 13 %. Analizė apėmė 29-85 metų amžiaus pacientus, maždaug 5 % populiacijos buvo vyresni nei 75 metų. Pagal PopFK modelį buvo pastebėtas maždaug 20-25 % nintedanibo ekspozicijos padidėjimas ≥ 75 metų pacientams, palyginus su jaunesniais nei 65 metų pacientais.

Vaikų populiacija

Remiantis tyrimo InPedILD (1199-0337) farmakokinetikos duomenų analize, vartojant nintedanibą per burną pagal dozavimo algoritmą, taikomą atsižvelgiant į kūno svorį, organizme susidaro ekspozicija, kurios svyravimo ribos atitinka stebėtas suaugusiems pacientams. 10 pacientų, kurių amžius 6-11 metų, ir 23 pacientams, kurių amžius 12-17 metų, stebėtos geometrinio $AUC_{\tau,ss}$ vidurkio (geometrinis variacijos koeficientas) ekspozicijos atitinkamai buvo 175 ng/ml per valandą (85,1 %) ir 167 ng/ml per valandą (83,6 %).

Tyrimo InPedILD duomenų ekspozicijos ir atsako santykio analizė parodė į E_{max} panašią ekspozicijos sąsają su FGPT, išreikštą % nuo būtiniojo dydžio, ir FGPT Z balu, kurią patvirtina suaugusiųjų duomenys. Vertinant FGPT, išreikštą % nuo būtiniojo dydžio, EC_{50} buvo 4,4 ng/ml (santykinė standartinė paklaida: 28,6 %); vertinant FGPT Z balą, EC_{50} buvo 4,4 ng/ml (santykinė standartinė paklaida: 75,3 %).

Nintedanibo vartojimas vaikams ir paaugliams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Vaikams ir paaugliams, sergantiems fibrozine IPL ir lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (A klasė pagal *Child-Pugh*), populiacijos farmakokinetikos modeliavimas rodo, kad rekomenduojamu būdu sumažinus dozę (žr. 4.2 skyrių) susidaro ekspozicija, atitinkanti ekspoziciją suaugusiems pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*), vartojantiems atitinkamą rekomenduojamą sumažintą dozę.

Kūno svoris

Nustatytas atvirkštinis ryšys tarp kūno svorio ir nintedanibo ekspozicijos. Palyginti su pacientais, kurių kūno svorio mediana buvo 71,5 kg, 50 kg sveriančio paciento organizme $AUC_{\tau,ss}$ didesnis 25 % (5-asis procentilis), o 100 kg sveriančio paciento organizme mažesnis 19 % (95-asis procentilis).

Rasė

Palyginti su europidais, pacientų kinų, taivaniečių ir indų organizme nintedanibo ekspozicijos vidurkis populiacijoje buvo 33-50 % didesnis, japonų organizme 16 % didesnis, o korėjiečių organizme – 16-22 % mažesnis (kūno svoris pakoreguotas). Juodaodžių asmenų duomenys buvo labai riboti, bet svyravimo ribos atitiko europidų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specialiame I fazės vienkartinės dozės tyrime, lyginant su sveikais tiriamaisiais, savanoriams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A*), nintedanibo ekspozicija pagal $C_{\max}$ ir AUC buvo 2,2 karto didesnė (90 % PI: atitinkamai $C_{\max}$ 1,3-3,7 ir AUC 1,2-3,8). Savanoriams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh B*), ekspozicija, lyginant su sveikais savanoriais, atitinkamai pagal $C_{\max}$ buvo 7,6 karto didesnė (90 % PI: 4,4-13,2), o pagal AUC – 8,7 karto didesnė (90 % PI: 5,7-13,1). Asmenys, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*), nebuvo tirti.

Gydymas kartu su pirfenidonu

Specialiu farmakokinetikos tyrimu tirtas nintedanibo vartojimas kartu su pirfenidonu pacientams, sergantiems IPF. 1-oji grupė gavo vieną 150 mg nintedanibo dozę prieš pirfenidono didinamąjį titravimą iki 801 mg tris kartus per parą, esant pusiausvirajai būsenai, ir po jo ($N = 20$ gydytų pacientų). 2-oji grupė gavo pusiausvrios būsenos gydymą 801 mg pirfenidono tris kartus per parą, ir jos tiriamiesiems nustatytas FK profilis prieš ne trumpesnę kaip 7 parų gydymą kartu su 150 mg nintedanibo du kartus per parą ir po jo ($N = 17$ gydytų pacientų).

1-ojoje grupėje nintedanibo koreguotieji geometriniai $C_{\max}$ ir AUC_{0-tz} vidurkių koeficientai (90 % pasikliautinis intervalas (PI)) buvo atitinkamai 93 % (57 % – 151 %) ir 96 % (70 % – 131 %) ($n = 12$ naudota individualiam palyginimui). 2-ojoje grupėje pirfenidono koreguotieji geometriniai $C_{\max,ss}$ ir $AUC_{\tau,ss}$ vidurkių koeficientai (90 % PI) buvo atitinkamai 97 % (86 % – 110 %) ir 95 % (86 % – 106 %) ($n = 12$ naudota individualiam palyginimui).

Remiantis gautais rezultatais, reikšmingos nintedanibo ir pirfenidono farmakokinetinės tarpusavio sąveikos įrodymų, šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu, nėra (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas kartu su bozentanu

Specialiu farmakokinetikos tyrimu tirtas nintedanibo vartojimas kartu su bozentanu sveikiems savanoriams. Tiriamieji gavo vieną 150 mg nintedanibo dozę prieš ir po 125 mg bozentano kartotinių dozių, vartojamų du kartus per parą, esant pusiausvyrinėms koncentracijoms. Nintedanibo koreguotųjų geometriniai $C_{\max}$ ir AUC_{0-tz} vidurkių koeficientai (90 % pasikliautinis intervalas (PI)) buvo atitinkamai 103 % (86 % – 124 %) ir 99 % (91 % – 107 %) ($n = 13$); tai rodo, kad nintedanibą vartojant kartu su bozentanu nintedanibo farmakokinetika nepakito.

Gydymas kartu su geriamaisiais hormoniniais kontraceptikais

Specialaus farmakokinetikos tyrimo metu SS-IPL sergančioms pacientėms prieš tai ir po to, kai jos bent 10 dienų du kartus per parą vartojo po 150 mg nintedanibo, buvo paskirta vienkartinė 30 μ g etinilestradiolio ir 150 μ g levonorgestrelio derinio dozė. Etinilestradiolio koreguotųjų geometriniai vidurkių koeficientai (90 % pasikliautinis intervalas (PI)) buvo 117 % (108 % – 127 %; $C_{\max}$) ir 101 % (93 % – 111 %; AUC_{0-tz}), o levonorgestrelio – atitinkamai 101 % (90 % – 113 %; $C_{\max}$) ir 96 % (91 % – 102 %; AUC_{0-tz}) ($n = 15$), ir tai rodo, kad kartu vartojamas nintedanibas reikšmingai neveikia etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicijos kraujo plazmoje.

Ekspozicijos ir atsako santykis

Pacientų, sergančių IPF ir kitomis lėtinėmis fibrozinėmis progresuojančio fenotipo IPL, ekspozicijos ir atsako santykio analizė parodė silpną nintedanibo ekspozicijos kraujo plazmoje sąsają su ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu. Faktinė paskirta dozė gali būti geresnis prognostinis bet kokio stiprumo viduriavimo pasireiškimo rizikos veiksnys, net jeigu ir negalima atmesti tikimybės, kad rizika priklauso nuo ekspozicijos kraujo plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacijos ekspozicijos ir atsako santykio analizė pateikiamos poskyryje „Vaikų populiacija“.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksiškumas

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir pelėmis, parodė mažą nintedanibo gebą sukelti ūminį toksinį poveikį. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų, atliktų su žiurkių jaunikliais, metu negrįžtamų emalio ir dantino pokyčių nustatyta nuolat greitai augančiuose kandžiuose, bet nenustatyta kapliuose arba krūminiuose dantyse. Be to, kaulų augimo fazės metu nustatytas epifizų augimo plokštelių sutankėjimas, kuris atsistatė nutraukus vartojimą. Yra žinoma, kad tokius pokyčius sukelia ir kiti KEAFR 2 inhibitoriai ir tai yra grupei būdingas poveikis.

Toksiškumo tyrimų, atliktų su negrauzikais, metu nustatyti viduriavimas ir vėmimas, lydimi mažesnio kiekio maisto suvartojimo ir kūno svorio netekimo.

Žiurkėms, šunims ir *Cynomolgus* beždžionėms kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo požymių nebuvo. Tik *Rezus* beždžionėms buvo pastebėtas nedidelis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, kuris nebuvo sąlygotas sunkaus nepageidaujamo poveikio, pvz., viduriavimo.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkėms nustatytas embrionų ir vaisių gaišimas bei teratogeninis poveikis esant mažesnei ekspozicijai už atsirandančią vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ), t. y. 150 mg du kartus per parą. Taip pat buvo pastebėtas poveikis ašinio skeleto ir didžiųjų arterijų vystymuisi, kai ekspozicija buvo mažesnė už atsirandančią vartojant terapines dozes.

Triušiams pasireiškė embrionų ir vaisių gaišimas bei teratogeninis poveikis, esant ekspozicijai 3 kartus didesnei už atsirandančią vartojant DRDŽ, bet nežymus poveikis embrionų ir vaisių ašinio skeleto ir širdies vystymuisi buvo pastebėtas jau esant ekspozicijai, mažesnei nei vartojant DRDŽ, t. y. 150 mg du kartus per parą.

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo, atlikto su žiurkėmis, metu poveikis prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi pasireiškė tada, kai ekspozicija buvo mažesnė už atsirandančią vartojant DRDŽ.

Patinų vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi iki implantacijos tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis, nenustatyta poveikio patino dauginimosi organams ir vaisingumui.

Žiurkėms į pieną išsiskyrė nedidelis kiekis radioaktyviaisiais izotopais žymėto nintedanibo ir (arba) jo metabolitų ($\leq 0,5$ % duotos dozės).

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis duomenys galimo nintedanibo kancerogeniškumo nerodo.

Genotoksiškumo tyrimai neparodė jokio galimo nintedanibo mutageniškumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Vidutinės grandinės trigliceridai
Lauroilo makrogolgliceridai
Sojų lecitinas (E322)

Kapsulės korpusas

Želatina
Glicerolis (E422)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Juodas įspaudas

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Amonio hidroksidas
Propilenglikolis (E1520)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra 30 × 1 ir 60 × 1 minkštųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Jeigu prisilietėte prie kapsulės turinio, reikia nedelsiant gausiu vandens kiekiu nusiplauti rankas (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Nintedanib Viatris 100 mg minkštosios kapsulės

EU/1/25/1959/001

EU/1/25/1959/002

Nintedanib Viatris 150 mg minkštosios kapsulės

EU/1/25/1959/003

EU/1/25/1959/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Paskutinio perregistravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nintedanib Viatris 100 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra nintedanibo esilato, tai atitinka 100 mg nintedanibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Minkštosios kapsulės

30 × 1 minkštųjų kapsulių

60 × 1 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1959/001 (30 × 1 kapsulių)
EU/1/25/1959/002 (60 × 1 kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Nintedanib Viartis 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nintedanib Viatris 100 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nintedanib Viatris 150 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra nintedanibo esilato, tai atitinka 150 mg nintedanibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Minkštosios kapsulės

30 × 1 minkštųjų kapsulių

60 × 1 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1959/003 (30 × 1 kapsulių)
EU/1/25/1959/004 (60 × 1 kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Nintedanib Viartis 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nintedanib Viatris 150 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Nintedanib Viatris 100 mg minkštosios kapsulės

Nintedanib Viatris 150 mg minkštosios kapsulės

nintedanibas (*nintedanibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nintedanib Viatris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nintedanib Viatris
3. Kaip vartoti Nintedanib Viatris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nintedanib Viatris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nintedanib Viatris ir kam jis vartojamas

Nintedanib Viatris veiklioji medžiaga yra nintedanibas – vaistas, priklausantis vadinamųjų tirozino kinazės inhibitorių klasei, vartojamas toliau nurodytoms ligoms gydyti:

Suaugusiųjų idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

IPF yra liga, kuria sergant plaučių audinys sustorėja, sustandėja ir laikui bėgant surandėja. Dėl randėjimo sumažėja plaučių gebėjimas pernešti deguonį iš plaučių į kraujotaką, todėl tampa sunku giliai kvėpuoti. Nintedanib Viatris padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

Suaugusiųjų kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo intersticinės plaučių ligos (IPL)

Be IPF, yra kitų ligų, dėl kurių Jūsų plaučių audinys sustorėja, sustandėja ir laikui bėgant surandėja (tai vadinama plaučių fibroze) ir kurių eiga vis blogėja (tai vadinama progresuojančiu fenotipu). Tokių sutrikimų pavyzdžiai gali būti pneumonitas dėl padidėjusio jautrumo, autoimuninės IPL (pvz., su reumatoidiniu artritu susijusi IPL), nespecifinė idiopatinė intersticinė pneumonija, kitaip neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija ir kitos IPL. Nintedanib Viatris padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

6-17 metų vaikų ir paauglių kliniškai reikšmingos, progresuojančios fibrozinės intersticinės plaučių ligos (IPL)

Pacientams, sergantiems vaikų intersticine plaučių liga (angl. *Childhood Interstitial Lung Disease, chILD*), gali pasireikšti plaučių fibrozė. Pasireiškus plaučių fibrozei, laikui bėgant sustorėja, sustandėja ir surandėja vaikų ir paauglių plaučių audinys. Nintedanib Viatris padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

Suaugusiųjų, paauglių bei 6 metų ir vyresnių vaikų su sisteminė skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL)

Sisteminė skleroze (SS), dar vadinama skleroderma (bei vaikų ir paauglių jaunatvinė sisteminė skleroze), yra reta lėtinė autoimuninė liga, kuri pažeidžia jungiamąjį audinį daugelyje organizmo dalių. SS sukelia odos ir kitų vidaus organų, pvz., plaučių, fibrozę (randėjimą ir standėjimą). Liga, kai fibrozė pažeidžia plaučius, vadinama intersticine plaučių liga (IPL), todėl ši būklė vadinama su sisteminė skleroze susijusia intersticine plaučių liga (SS-IPL). Dėl fibrozės sumažėja plaučių

gebėjimas pernešti deguonį į kraujotaką, todėl tampa sunkiau kvėpuoti. Nintedanib Viatris padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nintedanib Viatris

Nintedanib Viatris vartoti draudžiama

- jeigu esate nėščia,
- jeigu yra alergija nintedanibui, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Nintedanib Viatris:

- jeigu sergate arba sirgote kepenų liga,
- jeigu sergate arba sirgote inkstų liga arba jeigu Jūsų šlapime buvo nustatytas padidėjęs baltymo kiekis,
- jei yra ar buvo kraujavimo sutrikimų,
- jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono ar heparino), kad nesusidarytų kraujo krešulių,
- jeigu vartojate pifrenidoną, nes gali padidėti viduriavimo, pykinimo, vėmimo ir kepenų sutrikimų rizika,
- jeigu yra arba buvo širdies sutrikimų (pvz., širdies priepuolis),
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta operacija. Nintedanibas gali veikti žaizdos gijimą. Taigi, jei Jums atliekama operacija, gydymas Nintedanib Viatris paprastai bus sustabdytas. Jūsų gydytojas nuspręs, kada Jūsų gydymą šiuo vaistu atnaujinti,
- jeigu jūsų kraujospūdis padidėjęs,
- jeigu Jūsų plaučių kraujagyslėse yra nenormaliai didelis kraujospūdis (plaučių hipertenzija),
- jeigu Jums šiuo metu arba praityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.

Remdamasis šia informacija, Jūsų gydytojas gali atlikti tam tikrus kraujo tyrimus, pavyzdžiui, patikrinti Jūsų kepenų funkciją. Šių tyrimų rezultatus Jūsų gydytojas aptars su Jumis ir nuspręs, ar Jūs galėsite vartoti Nintedanib Viatris.

Vartodami šį vaistą, nedelsdami praneškite savo gydytojui:

- jei pradėjote viduriuoti. Viduriavimą svarbu pradėti gydyti anksti (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jei vemiate ar Jus pykina;
- jei atsirado nepaaiškinamų simptomų, pvz., pagelto oda arba akių baltymai (gelta), pastebėjote, kad šlapimas patamsėjo arba tapo rudas (tarsi arbata), skauda viršutinę dešinę pilvo sritį (pilvą), lengviau nei įprastai imate kraujuoti ar atsiranda mėlynių arba jaučiate nuovargį. Tai gali būti sunkių kepenų veiklos sutrikimų simptomai;
- jei smarkiai skauda pilvą, karščiuojate, krečia šaltis, pykina, vemiate, atsiranda pilvo standumas ar pučia pilvą, nes tai gali būti žarnos prakiurimo (virškinimo trakto perforacijos) simptomai. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau sirgote pepsine opa arba divertikuline liga arba kartu vartojate nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) (skiriamų skausmui malšinti ir tinimui gydyti) arba steroidų (skiriamų nuo uždegimo ir alergijų), nes šie veiksniai gali padidinti tokią riziką;
- jeigu vargina stiprus arba spazminis pilvo skausmas ir kartu išmatose pastebėjote raudono kraujo arba viduriuojate, nes šie simptomai gali rodyti žarnų uždegimą, kilusį dėl nepakankamo aprūpinimo krauju;
- jei skauda, patino, paraudo ir šyla galūnė, nes tai gali būti vienos Jūsų venos (kraujagyslės rūšis) užkimšimo kraujo krešuliu simptomai;
- jei spaudžia arba skauda krūtinę, paprastai kairę pusę, skauda kaklą, žandikaulį, petį ar ranką, dažnai plaka širdis, dusina, pykina, vemiate, nes tai gali būti širdies priepuolio simptomai;
- jeigu patiriate bet koki didesnį kraujavimą;

- jeigu atsiranda mėlynių, imate kraujuoti, karščiuojate, jaučiate nuovargį ir sumišimą. Tai gali būti kraujagyslių pažeidimo, vadinamo trombozine mikroangiopatija (TMA), požymis;
- jeigu patiriate tokių simptomų, kaip galvos skausmas, regėjimo pokyčiai, sumišimas, traukuliai, arba kitų neurologinių sutrikimų (pvz., rankos arba kojos silpnumą, esant ar nesant padidėjusiam kraujospūdžiui). Tai gali būti galvos smegenų sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (UGES), simptomai.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 6 metų vaikams Nintedanib Viatris vartoti negalima.

Jūsų gydytojas gali reguliariai bent kas 6 mėnesius atlikti dantų patikrą, kol baigsis dantų vystymasis ir augimas, ir kasmet (atliekant kaulų vaizdinį tyrimą) stebėti Jūsų augimą, kol vartojate šį vaistą.

Kiti vaistai ir Nintedanib Viatris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant augalinius ir nereceptinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nintedanib Viatris gali sąveikauti su tam tikrais kitais vaistais. Toliau išvardyti vaistai yra pavyzdžiai vaistų, kurie gali padidinti nintedanibo kiekį Jūsų kraujyje ir todėl gali padidėti šalutinio poveikio rizika (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“):

- ketokonazolas (vaistas, vartojamas grybelinėms infekcinėms ligoms gydyti),
- eritromicinas (vaistas, vartojamas bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti),
- ciklosporinas (vaistas, veikiantis imuninę sistemą).

Šie vaistai yra pavyzdžiai vaistų, kurie gali sumažinti nintedanibo kiekį Jūsų kraujyje ir todėl gali sumažėti Nintedanib Viatris veiksmingumas:

- rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti),
- karbamazepinas, fenitoinas (vaistai, vartojami traukuliams gydyti),
- paprastųjų jonažolių preparatai (augaliniai vaistai, vartojami depresijai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Nėštumo metu šio vaisto vartoti draudžiama, nes jis gali pakenkti Jūsų negimusiam vaikui ir sukelti apsigimimus.

Prieš pradėdant gydymą Nintedanib Viatris, Jums būtina atlikti nėštumo testą siekiant įsitikinti, kad nesate nėščia. Pasitarkite su savo gydytoju.

Kontracepcija

- Galinčios pastoti moterys tuo metu, kai pradeda vartoti Nintedanib Viatris, vartoja Nintedanib Viatris ir dar mažiausiai 3 mėnesius po gydymo turi naudoti labai veiksmingą nėštumo kontrolės metodą, kad apsaugotų nuo nėštumo.
- Turite aptarti su savo gydytoju Jums tinkamiausius kontracepcijos metodus.
- Vėmimas ir (arba) viduriavimas arba kitos virškinimo trakto būklės gali paveikti geriamųjų hormoninių kontraceptikų, tokių kaip kontraceptinės tabletės, absorbciją ir gali sumažinti jų veiksmingumą. Todėl, jei patiriate minėtų būklių, pasitarkite su gydytoju dėl alternatyvaus tinkamesnio kontracepcijos metodo apsvaistymo.
- Nedelsdama pasakykite savo gydytojui ar vaistininkui, jeigu gydymo Nintedanib Viatris metu pastojate arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Žindymo laikotarpis

Gydymo Nintedanib Viatris metu nežindykite, nes tai gali pakenkti žindomam kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nintedanib Viatris gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Jei Jus pykina, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Nintedanib Viatris sudėtyje yra sojų lecitino

Jei esate alergiškas (alergiška) sojoms arba žemės riešutams, Jums šio vaisto vartoti negalima (žr. „Nintedanib Viatris vartoti draudžiama“ 2 skyriuje).

3. Kaip vartoti Nintedanib Viatris

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gerkite kapsules du kartus per parą, darydami maždaug 12 valandų pertrauką tarp jų vartojimo, tokiu pačiu laiku kiekvieną dieną, pavyzdžiui, gerkite vieną kapsulę ryte ir vieną kapsulę vakare. Tai užtikrins, kad nintedanibo kiekis kraujotakoje bus pastovus. Nurykite visą kapsulę užsigerdami vandeniu, kapsulės nekratykite. Rekomenduojama kapsules gerti su maistu, t. y. valgant arba prieš pat valgį ar tučiuojau po jo. Kapsulės neatidarykite ir netraiškykite (žr. 5 skyrių „Kaip laikyti Nintedanib Viatris“). Kad būtų lengviau nuryti, kapsules galima vartoti su mažu kiekiu (vienu arbatiniu šaukšteliu) šalto arba kambario temperatūros minkšto maisto, pvz., obuolių tyrės arba šokoladinio pudingo. Kapsulę nedelsdami nurykite ir jos nekratykite, kad ji išliktų nepažeista.

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė yra viena 100 mg kapsulė arba viena 150 mg kapsulė du kartus per parą (iš viso 200 mg arba 300 mg per parą).

Negalima vartoti didesnės dozės už rekomenduojamą 200 mg arba 300 mg per parą dozę.

Jeigu rekomenduojamos dozės netoleruojate (žr. galimą šalutinį poveikį 4 skyriuje), Jūsų gydytojas gali sumažinti Nintedanib Viatris paros dozę arba patarti nustoti vartojus Nintedanib Viatris. Patys nemažinkite dozės ir nenustokite vartoję pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Rekomenduojama dozė priklauso nuo paciento kūno svorio.

Jeigu bet kuriuo gydymo metu pacientas sveria mažiau kaip 13,5 kg, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Jeigu sutrikusi Jūsų kepenų funkcija, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Tinkamą dozę nustatys Jūsų gydytojas. Gydymo metu Jūsų gydytojas dozę gali koreguoti.

Jeigu rekomenduojamos Nintedanib Viatris paros kapsulių dozės netoleruojate (žr. galimą šalutinį poveikį 4 skyriuje), Jūsų gydytojas Nintedanib Viatris paros dozę gali sumažinti.

Patys nemažinkite dozės ir nenutraukite gydymo, pirmiau nepasitarę su savo gydytoju.

Nintedanibo kapsulių dozavimas vaikams ir paaugliams pagal svorį:

Svorio intervalas kilogramais (kg)	Nintedanibo dozė miligramais (mg)
13,5-22,9 kg	po 50 mg (dvi 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą
23-33,4 kg	po 75 mg (tris 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą
33,5-57,4 kg	po 100 mg (vieną 100 mg kapsulę arba keturias 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą
57,5 kg ir daugiau	po 150 mg (vieną 150 mg kapsulę arba šešias 25 mg [#] kapsules) du kartus per parą
[#] Nintedanib Viatris tiekiamas tik kaip 100 mg ir 150 mg minkštosios kapsulės, todėl nėra galimybės skirti Nintedanib Viatris vaikams, kuriems reikia mažesnės nei visa 100 mg dozė. Jei reikia kitokios	

dozės, galima rinktis kitus nintedanibo vaistinius preparatus, kuriuos galima skirti reikiamomis dozėmis.

Ką daryti pavartojus per didelę Nintedanib Viatris dozę?

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Nintedanib Viatris

Negalima vartoti dviejų kapsulių iš karto, jei užmiršote išgerti ankstesnę dozę. Kitą Nintedanib Viatris dozę gerkite, kaip numatyta, įprastu laiku, kaip Jums rekomendavo Jūsų gydytojas ar vaistininkas.

Nustojus vartoti Nintedanib Viatris

Nepasitarę su savo gydytoju, nenustokite vartoję Nintedanib Viatris. Svarbu šį vaistą gerti kiekvieną dieną ir tiek laiko, kiek Jums skyrė Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite kreipti specialų dėmesį, jeigu gydymo Nintedanib Viatris metu Jums pasireiškia toliau išvardyti šalutiniai poveikiai:

Viduriavimas (*labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*).

Dėl viduriavimo gali atsirasti dehidratacija: organizmas gali netekti skysčių ir svarbių druskų (elektrolitų, pvz., natrio ar kalio). Pasireiškus pirmiesiems viduriavimo požymiams, gerkite daug skysčių ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kuo greičiau pradėkite tinkamą viduriavimo gydymą, pvz., loperamidu.

Gydant šiuo vaistu, buvo pastebėti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite savo gydytojui.

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pykinimas.
- Apatinės kūno dalies (pilvo) skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimo rodikliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Vėmimas.
- Apetito netekimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Kraujavimas.
- Išbėrimas.
- Galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Pankreatitas (kasos uždegimas).
- Storosios žarnos uždegimas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Niežėjimas.
- Širdies priepuolis.

- Nuplikimas (alopecija).
- Padidėjęs baltymo kiekis Jūsų šlapime (proteinurija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Inkstų nepakankamumas.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- Galvos smegenų sutrikimas, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip galvos skausmas, regėjimo pokyčiai, sumišimas, traukuliai arba kiti neurologiniai sutrikimai, pvz., rankos arba kojos silpnumas, esant ar nesant padidėjusiam kraujospūdžiui (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas).

Kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo intersticinės plaučių ligos (IPL)

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Apetito netekimas.
- Apatinės kūno dalies (pilvo) skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimo rodikliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kūno svorio sumažėjimas.
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Kraujavimas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Išbėrimas.
- Galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Pankreatitas.
- Storosios žarnos uždegimas.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Niežėjimas.
- Širdies priepuolis.
- Nuplikimas (alopecija).
- Padidėjęs baltymo kiekis Jūsų šlapime (proteinurija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Inkstų nepakankamumas.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- Galvos smegenų sutrikimas, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip galvos skausmas, regėjimo pokyčiai, sumišimas, traukuliai arba kiti neurologiniai sutrikimai, pvz., rankos arba kojos silpnumas, esant ar nesant padidėjusiam kraujospūdžiui (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas).

Su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL)

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Apatinės kūno dalies (pilvo) skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimo rodikliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujavimas.
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Apetito netekimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Storosios žarnos uždegimas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Inkstų nepakankamumas.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Išbėrimas.
- Niežėjimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Širdies priepuolis.
- Pankreatitas.
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- Nuplikimas (alopecija).
- Padidėjęs baltymo kiekis Jūsų šlapime (proteinurija).
- Galvos smegenų sutrikimas, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip galvos skausmas, regėjimo pokyčiai, sumišimas, traukuliai arba kiti neurologiniai sutrikimai, pvz., rankos arba kojos silpnumas, esant ar nesant padidėjusiam kraujospūdžiui (užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas).

Vaikų ir paauglių fibrozinės intersticinės plaučių ligos (IPL)

Šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams buvo panašus į nustatytą suaugusiems pacientams. Jeigu pasireiškė bet kuris šalutinis poveikis, pasakykite savo gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nintedanib Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad lizdinė plokštelė, kurioje yra kapsulių, atidaryta ar kapsulė sulaužyta, šio vaisto vartoti negalima. Jeigu prisilietėte prie kapsulės turinio, reikia nedelsiant gausiu vandeniu nusiplauti rankas (žr. 3 skyrių).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nintedanib Viatris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nintedanibas.
Kiekvienoje Nintedanib Viatris 100 mg minkštojoje kapsulėje yra nintedanibo esilato, tai atitinka 100 mg nintedanibo.
Kiekvienoje Nintedanib Viatris 150 mg minkštojoje kapsulėje yra nintedanibo esilato, tai atitinka 150 mg nintedanibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Kapsulės turinys: vidutinės grandinės trigliceridai, lauroilo makrogolgliceridai ir sojų lecitinas (E322).
Kapsulės korpusas: želatina, glicerolis (E422), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172) ir geltonasis geležies oksidas (E172).
Juodas įspaudas: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), amonio hidroksidas ir propilenglikolis (E1520).

Nintedanib Viatris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nintedanib Viatris 100 mg minkštosios kapsulės yra persiko spalvos, matinės, pailgos, minkštosios želatinos kapsulės su įspaudu „JF1“, maždaug 16 mm × 6 mm dydžio.

Nintedanib Viatris 150 mg minkštosios kapsulės yra rudos spalvos, matinės, pailgos, minkštosios želatinos kapsulės su įspaudu „JF2“, maždaug 18 mm × 7 mm dydžio.

Nintedanib Viatris tiekiamas dalomosiose lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 30 × 1 arba 60 × 1 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

Gamintojas

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Vokietija

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komárom
2900, Vengrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.