

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Viatris 100 mg mīkstās kapsulas

Nintedanib Viatris 150 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Nintedanib Viatris 100 mg mīkstās kapsulas

Katra mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 100 mg nintedaniba (*nintedanibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 100 mg mīkstā kapsula satur 1,2 mg sojas lecitīna.

Nintedanib Viatris 150 mg mīkstās kapsulas

Katra mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 150 mg nintedaniba (*nintedanibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 150 mg mīkstā kapsula satur 1,8 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula (kapsula).

Nintedanib Viatris 100 mg mīkstās kapsulas

Nintedanib Viatris 100 mg mīkstās kapsulas ir persiku krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstās želatīna kapsulas ar uzdrukātu uzrakstu “JF1” un aptuveni 16 mm × 6 mm lielas.

Nintedanib Viatris 150 mg mīkstās kapsulas

Nintedanib Viatris 150 mg mīkstās kapsulas ir brūnas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstās želatīna kapsulas ar uzdrukātu uzrakstu “JF2” un aptuveni 18 mm × 7 mm lielas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nintedanib Viatris ir paredzēts lietošanai pieaugušo pacientu ar idiopātisku plaušu fibrozi (IPF) ārstēšanai.

Nintedanib Viatris ir paredzēts lietošanai arī pieaugušo pacientu ar citām hroniskām fibrozējošām intersticiālām plaušu slimībām (*interstitial lung diseases, ILD*) ar progresējošu fenotipu ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nintedanib Viatris ir paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem klīniski nozīmīgu, progresējošu fibrozējošu intersticiālu plaušu slimību (*interstitial lung diseases, ILD*) ārstēšanai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Nintedanib Viatris ir paredzēts lietošanai pieaugušo pacientu, pusaudžu un bērnu vecumā no 6 gadiem ar sistēmisko sklerozi saistītu intersticiālu plaušu slimību (*systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD*) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušie: terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze nintedaniba apstiprināto slimību ārstēšanā. Pediatrikie pacienti: terapija jāuzsāk tikai pēc konsultēšanās ar multidisciplināru komandu (ārsti, radiologi, patologi), kurai ir pieredze fibrozējošu intersticiālu plaušu slimību (ILD) diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

- *Idiopātiskā plaušu fibroze (IPF)*
- *Citas hroniskas fibrotizējošas intersticiālas plaušu slimības (interstitial lung diseases, ILD) ar progresējošu fenotipu*
- *Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc ILD)*

Ieteicamā deva ir 150 mg nintedaniba divas reizes dienā, ko lieto ar aptuveni 12 stundu intervālu. Devu 100 mg divas reizes dienā ieteicams lietot tikai tiem pacientiem, kuri nepanes devu 150 mg divas reizes dienā.

Ja deva ir izlaista, lietošana jāatsāk, lietojot ieteicamo devu nākamajā ieplānotajā lietošanas reizē. Ja deva ir izlaista, pacients nedrīkst lietot papildu devu. Nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo dienas devu 300 mg.

Devas pielāgošana

Papildus simptomātiskai ārstēšanai, ja tāda nepieciešama, nintedaniba izraisīto nevēlamo blakusparādību gadījumā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu) var būt jāsamazina deva vai uz laiku jāpārtrauc nintedaniba lietošana, līdz konkrētā nevēlamā blakusparādība samazinās līdz līmenim, kas ļauj turpināt terapiju. Nintedanib Viatris terapiju var atsākt ar pilnu devu (150 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem) vai samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem). Ja pieaugušais nepanes devu 100 mg divas reizes dienā, nintedaniba terapija ir jāpārtrauc.

Ja, neskatoties uz atbilstošu simptomātisku ārstēšanu (tai skaitā pretvemšanas terapiju), pacientam turpinās caureja, slikta dūša un/vai vemšana, var būt nepieciešams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu. Ārstēšanu var atsākt ar samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem) vai pilnu devu (150 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem). Ja, neskatoties uz simptomātisku ārstēšanu, turpinās smaga caureja, slikta dūša un/vai vemšana, nintedaniba terapija ir jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja lietošanas pārtraukšanas iemesls ir aspartāta aminotransferāzes (ASAT) vai alanīna aminotransferāzes (ALAT) rādītāju palielināšanās $> 3 \times$ virs normas augšējās robežas (NAR), pēc transamināžu atjaunošanās līdz sākotnējiem rādītājiem, ārstēšanu ar nintedaniba drīkst atsākt ar samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem), to vēlāk palielinot līdz pilnai devai (150 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Konkrētus ieteikumus par devas samazināšanu nevēlamo blakusparādību kontrolei pediatriiskajā populācijā skatīt 1. tabulā.

Bērni un pusaudži vecumā no 6 līdz 17 gadiem

- *Klīniski nozīmīgu, progresējošu fibrozējošu intersticiālu plaušu slimību (ILD) ārstēšana*
- *Ar sistēmisko sklerozi saistītas intersticiālas plaušu slimības (SSc ILD) ārstēšana*

Augšana regulāri jākontrolē, un pacientiem ar aktīvām epifizārās augšanas zonām ieteicams novērtēt izmaiņas epifizeālajās augšanas plātnītēs, katru gadu veicot kaulu attēlveidošanas izmeklējumu.

Jāapsver ārstēšanas pārtraukšana pacientiem, kuriem rodas augšanas traucējumu pazīmes vai epifīzes augšanas plātniņu izmaiņas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Regulāri, vismaz reizi 6 mēnešos, jāveic mutes dobuma stomatoloģiska izmeklēšana, līdz ir beigusies zobu attīstība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ieteicamā nintedanība deva pediatrikajiem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ir aprēķināta, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu, ko lieto divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu intervālu (skatīt 1. tabulu). Turpinot ārstēšanu, deva jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masai.

1. tabula. Nintedanība deva un ieteicamā samazinātā deva miligramos (mg) atbilstoši ķermeņa masai kilogramos (kg) pediatrikiem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem

Ķermeņa masas diapazons	Nintedanība deva	Nintedanība samazinātā deva*
13,5** -22,9 kg	50 mg (divas 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā	25 mg [#] (viena 25 mg [#] kapsula) divas reizes dienā
23,0-33,4 kg	75 mg (trīs 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā	50 mg (divas 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā
33,5-57,4 kg	100 mg (viena 100 mg kapsula vai četras 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā	75 mg (trīs 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā
57,5 kg un vairāk	150 mg (viena 150 mg kapsula vai sešas 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā	100 mg (viena 100 mg kapsula vai četras 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā
* Samazināto devu ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (<i>Child Pugh A</i>) un nevēlamo blakusparādību gadījumos pediatrikajā populācijā. Sīkāku informāciju par zāļu izraisīto blakusparādību ārstēšanu skatiet iepriekš.		
** Ķermeņa masa, kas mazāka par 13,5 kg: Terapija jāpārtrauc, ja pacienta ķermeņa masa kļūst mazāka par 13,5 kg.		

[#]Nintedanib Viatrix ir pieejams 100 mg un 150 mg mīkstajās kapsulās. Tādējādi Nintedanib Viatrix nav iespējams lietot pediatrikiem pacientiem, kuriem nepieciešama deva, kas ir mazāka par pilno 100 mg devu. Ja ir nepieciešama alternatīva deva, jālieto citi nintedanība zāļu produkti ar atbilstošo devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem kopumā nenovēroja atšķirīgu drošumu un efektivitāti. Devas pielāgošana *a priori* gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama. Lai kontrolētu nevēlamās blakusparādības, ≥ 75 gadus veciem pacientiem, visticamāk, var būt jāsamazina deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Nintedanība drošums, efektivitāte un farmakokinētika pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ieteicamā nintedanība deva ir 100 mg divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu intervālu. Pediatrikiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ieteicama samazinātā sākuma

deva (skatīt 1. tabulu). Pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ir jāapsver ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana, lai nodrošinātu nevēlamo blakusparādību ārstēšanu. Nintedaniba drošums un efektivitāte nav pētīta pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas klasificēti kā B un C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas. Pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem ar vidēji smagiem (*Child Pugh B*) un smagiem (*Child Pugh C*) aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar nintedanibu nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija

Nintedaniba drošums un efektivitāte nav pētīta pediatrikiem pacientiem līdz 6 gadu vecumam. Tāpēc ārstēšana ar nintedanibu bērniem līdz 6 gadu vecumam nav ieteicama. Nintedaniba lietošana nav pētīta pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 13,5 kg, tāpēc tā lietošana šai populācijai nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Nintedanib Viatris ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jālieto kopā ar uzturu, norijot veselas un uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst košļāt. Kapsulu nedrīkst atvērt vai sasmalcināt (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Nintedanib Viatris kapsulas var lietot kopā ar nelielu daudzumu (vienu tējkaroti) auksta vai istabas temperatūras mīksta ēdiena, piemēram, ābolu mērci vai šokolādes pudīņu, un tās nekavējoties jānorij nesakošļātas, lai kapsula netiktu sadalīta.

4.3. Kontrindikācijas

- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Paaugstināta jutība pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Šīs zāles satur sojas lecitīnu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Caureja

Klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotā ar kuņģa un zarnu traktu saistītā nevēlamā blakusparādība bija caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumam pacientu šī nevēlamā blakusparādība izpaudās viegli līdz vidēji smagi un radās ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par nopietniem caurejas gadījumiem, kas izraisīja dehidratāciju un elektrolītu līdzsvara traucējumus. Pacienti jāārstē, parādoties pirmajām pazīmēm, nodrošinot pietiekamu hidratāciju un lietojot atbilstošus pretcaurejas līdzekļus, piemēram, loperamīdu, un var būt nepieciešams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt terapiju. Ārstēšanu ar nintedanibu drīkst atsākt ar samazinātu devu vai pilnu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja, neskatoties uz simptomātisku ārstēšanu, turpinās smaga caureja, nintedaniba terapija ir jāpārtrauc.

Slikta dūša un vemšana

Slikta dūša un vemšana bija bieži ziņotas kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumam pacientu slikta dūša un vemšana bija viegla līdz vidēji smaga. Klīniskajos pētījumos slikta dūša dēļ nintedaniba lietošanu pārtrauca līdz 2,1 % pacientu, un vemšanas dēļ nintedaniba lietošanu pārtrauca līdz 1,4 % pacientu.

Ja, neskatoties uz atbilstošu simptomātisku ārstēšanu (tai skaitā pretvemšanas terapiju), simptomi nepāriet, var būt nepieciešams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu. Ārstēšanu drīkst atsākt

ar samazinātu devu vai pilnu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu “Devas pielāgošana”). Nepārejošu smagu simptomu gadījumā nintedaniba terapija ir jāpārtrauc.

Aknu darbība

Nintedaniba drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar vidēji smagiem (*Child Pugh B*) vai smagiem (*Child Pugh C*) aknu darbības traucējumiem. Tāpēc šādiem pacientiem nintedaniba terapija nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pastiprinātās iedarbības dēļ pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) var būt augstāks nevēlamo blakusparādību risks. Pieaugušiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ir jālieto mazāka nintedaniba deva (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nintedaniba terapijas laikā novēroti zāļu izraisīti aknu bojājumu gadījumi, tai skaitā smagi aknu bojājumu gadījumi ar letālu iznākumu. Vairums aknu bojājumu radās ārstēšanas pirmo trīs mēnešu laikā. Tāpēc aknu transamināžu un bilirubīna līmenis ir jāpārbauda pirms ārstēšanas uzsākšanas un pirmā nintedaniba terapijas mēneša laikā. Pēc tam nākamo divu ārstēšanas mēnešu laikā pacienti ir regulāri jākontrolē un pēc tam pārbaudes jāveic periodiski, piem., katra pacienta apmeklējuma laikā vai atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Aknu enzīmu (ALAT, ASAT, asins sārmainā fosfatāze (SF), gamma glutamiltransferāze (GGT), skatīt 4.8. apakšpunktu) un bilirubīna rādītāju paaugstināšanās vairumā gadījumu bija atgriezeniska pēc devas samazināšanas vai lietošanas pārtraukšanas uz laiku. Ja transamināžu (ASAT vai ALAT) rādītāji paaugstinās $> 3 \times \text{NAR}$, ir ieteicams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt nintedaniba terapiju, un pacients ir rūpīgi jānovēro. Kad ir atjaunojušies transamināžu sākotnējie rādītāji, ārstēšanu ar nintedanibu drīkst atsākt ar pilnu devu vai samazinātu devu, pēc tam to palielinot līdz pilnai devai (skatīt 4.2. apakšpunktu “Devas pielāgošana”). Ja jebkāda aknu rādītāju paaugstināšanās ir saistīta ar klīniskiem aknu bojājuma simptomiem (piem., dzelti), ārstēšana ar nintedanibu ir pilnībā jāpārtrauc. Jāizvērtē citi aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās cēloņi.

Pieaugušiem pacientiem ar mazu ķermeņa masu ($< 65 \text{ kg}$), aziātu izcelsmes pacientiem un sievietēm ir augstāks aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās risks. Nintedaniba iedarbība, palielinoties pacienta vecumam, palielinājās lineāri, kas arī var palielināt aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar šiem riska faktoriem ieteicama rūpīga uzraudzība.

Nieru darbība

Lietojot nintedanibu, ziņots par nieru darbības traucējumiem/mazspēju, atsevišķos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nintedaniba terapijas laikā pacienti ir jāuzrauga, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ar nieru darbības traucējumu/mazspējas riska faktoriem. Nieru darbības traucējumu/mazspējas gadījumā jāapsver terapijas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asiņošana

Vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptora (*Vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) inhibīcija var būt saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku.

Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar zināmu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar iedzimtu predispozīciju uz asiņošanu, kā arī pacienti, kuri saņēma pilnas devas antikoagulantu terapiju. Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par nebūtiskiem un nopietniem asiņošanas gadījumiem, no kuriem daži bija letāli (tai skaitā pacientiem, kuri lietoja vai nelietoja antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas var izraisīt asiņošanu). Šī iemesla dēļ šādus pacientus drīkst ārstēt ar nintedanibu tikai tad, ja paredzamais ieguvums ir lielāks nekā iespējamais risks.

Arteriālas trombembolijas notikumi

Pacienti ar nesenu miokarda infarktu vai insultu anamnēzē tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem reti tika ziņots par arteriālas trombembolijas notikumiem (2,5 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,7 % placebo grupā INPULSIS pētījumos; 0,9 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,9 % placebo grupā INBUILD pētījumā; 0,7 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,7 % placebo grupā SENSICIS pētījumā). INPULSIS pētījumos lielākai pacientu proporcijai nintedaniba grupā radās miokarda infarkts (1,6 %), salīdzinot ar placebo grupu (0,5 %), turpretim ar išēmisko sirds slimību saistīto nevēlamo notikumu sastopamība nintedaniba un placebo grupā bija līdzīga. INBUILD pētījumā tika ziņots par atsevišķiem miokarda infarkta gadījumiem: 0,9 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,9 % placebo grupā. SENSICIS pētījumā miokarda infarkta sastopamība placebo grupā bija zema (0,7 %) un nintedaniba grupā nenovēroja nevienu gadījumu.

Ārstējot pacientus ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku, tai skaitā koronāro sirds slimību, ir jāievēro piesardzība. Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem rodas akūtas miokarda išēmijas simptomi.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē, šis risks ir rūpīgi jāizvērtē pirms nintedaniba terapijas uzsākšanas.

Venoza trombembolija

Klīniskajos pētījumos ar nintedanibu ārstētiem pacientiem nenovēroja paaugstinātu venozās trombembolijas risku. Ņemot vērā nintedaniba darbības mehānismu, pacientiem var būt augstāks trombembolisku notikumu risks.

Kuņģa un zarnu trakta perforācijas un išēmisks kolīts

Klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem perforāciju biežums bija līdz 0,3 % abās ārstēšanas grupās. Ņemot vērā nintedaniba darbības mehānismu, pacientiem var būt augstāks kuņģa un zarnu trakta perforāciju risks. Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par kuņģa un zarnu trakta perforācijas gadījumiem un išēmiska kolīta gadījumiem, no kuriem daži bija letāli. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus, kuriem iepriekš bijušas vēdera dobuma operācijas, peptiska čūla anamnēzē, divertikuloze vai kuri vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus vai nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL). Nintedaniba terapiju drīkst uzsākt tikai vismaz 4 nedēļas pēc vēdera dobuma operācijas. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa un zarnu trakta perforācija vai išēmisks kolīts, nintedaniba terapija pilnībā jāpārtrauc. Izņēmuma kārtā nintedaniba lietošanu var atsākt pēc išēmiskā kolīta pilnīgas izārstēšanas un rūpīgas pacienta stāvokļa un citu riska faktoru novērtēšanas.

Nefrotiska proteinūrija un trombotiska mikroangiopātija

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ļoti retiem nefrotiskas proteinūrijas gadījumiem ar nieru darbības traucējumiem un bez tiem. Atsevišķos gadījumos histoloģiskā atrade atbilda glomerulārai mikroangiopātijai ar vai bez trombu veidošanos nieru asinsvados. Pēc nintedaniba lietošanas pārtraukšanas simptomi izzuda, bet dažos gadījumos novēroja reziduālu proteinūriju. Pacientiem, kuriem rodas nefrotiskā sindroma simptomi, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

VEGF inhibitoru lietošana ir saistīta ar trombotisku mikroangiopātiju (TMA), ieskaitot ļoti retus gadījumus, par kuriem ziņots pēc nintedaniba lietošanas. Ja pacientam, kurš saņem nintedanibu, rodas ar TMS saistīta laboratoriska vai klīniska atrade, ārstēšana ar nintedanibu jāpārtrauc un jāveic rūpīga TMA izvērtēšana.

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par dažiem mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroma (PRES) gadījumiem. PRES ir neiroloģisks traucējums (apstiprināts magnētiskās rezonanses attēlveidošanas izmeklējumā), kas var izpausties kā galvassāpes, hipertensija, redzes traucējumi, krampji, letarģija, apjukums un redzes un citi neiroloģiski traucējumi, un var būt letāls. Par PRES ir ziņots citu VEGF inhibitoru lietošanas gadījumā. Ja pastāv aizdomas par PRES, ārstēšana ar nintedanibu ir jāpārtrauc. Nintedaniba lietošanas atsākšana pacientiem ar iepriekšēju PRES nav zināma, un lēmums par to jāpieņem, konsultējoties ar ārstu.

Hipertensija

Nintedaniba lietošana var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos. Sistēmiskais asinsspiediens ir jāmēra periodiski un atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pulmonāla hipertensija

Dati par nintedaniba lietošanu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju ir ierobežoti. Pacienti ar izteiktu pulmonālu hipertensiju (sirds minūtes indekss ≤ 2 l/min/m² vai parenterāla epoprostenola/treprostinila lietošana, vai izteikta sirds labās puses mazspēja) tika izslēgti no INBUILD un SENSICIS pētījumiem.

Pacientus ar smagu pulmonālu hipertensiju nedrīkst ārstēt ar nintedanibu. Pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu pulmonālu hipertensiju ieteicama rūpīga kontrole.

Brūču dzīšanas komplikācijas

Klīniskajos pētījumos netika konstatēts lielāks brūču dzīšanas traucējumu biežums. Ņemot vērā darbības mehānismu, nintedanibs var kavēt brūču dzīšanu. Īpaši pētījumi par nintedaniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Tāpēc nintedaniba terapija jāuzsāk vai perioperatīvas pārtraukšanas gadījumā – jāatsāk, tikai pamatojoties uz klīnisko slēdzienu par atbilstošu brūču dzīšanu.

Vienlaicīga lietošana ar pirfenidonu

Nintedaniba un pirfenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta īpašā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar IPF. Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem, nav pierādījumu par nozīmīgu farmakokinētisku zāļu savstarpējo mijiedarbību kombinētas nintedaniba un pirfenidona lietošanas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ņemot vērā abu zāļu drošuma profilu līdzību, var sagaidīt papildu nevēlamās blakusparādības, ieskaitot kuņģa un zarnu takta nevēlamās blakusparādības un aknu darbības traucējumus. Vienlaicīgas pirfenidona lietošanas ieguvuma un riska attiecība nav pierādīta.

Ietekme uz QT intervālu

Klīnisko pētījumu programmā netika iegūti pierādījumi, ka nintedanibs pagarina QT intervālu (5.1. apakšpunkts). Tā kā daži citi tirozīnkināzes inhibitori ietekmē QT intervālu, ir jāievēro piesardzība, lietojot nintedanibu pacientiem, kuriem ir iespējama QTc intervāla pagarināšanās.

Alerģiska reakcija

Nintedanib Viatris satur sojas lecitīnu. Ir zināms, ka sojas izstrādājumu lietošana uzturā personām ar sojas alerģiju izraisa alerģiskas reakcijas, tai skaitā smagu anafilaksi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar zināmu alerģiju pret zemesriekstu proteīnu ir paaugstināts smagu reakciju veidošanās risks pret sojas izstrādājumiem.

Pediatriskā populācija

Dati par nintedaniba lietošanu pediatriskiem pacientiem ir ierobežoti, tie ir pieejami tikai nelielai fibrozējošas intersticiālās plaušu slimības apakškopai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šī apakškopa neietver visu etioloģiju progresējošas fibrozējošas intersticiālās plaušu slimības pediatriskiem pacientiem.

Pediatriskiem pacientiem pastāv lielāka neskaidrība par ārstēšanas ieguvumiem nekā pieaugušiem pacientiem.

Pieaugušiem pacientiem iepriekš norādītie piesardzības pasākumi jāievēro arī bērniem.

Konkrētus ieteikumus par devas samazināšanu pediatriskajā populācijā skatīt 1. tabulā.

Pediatriskās populācijas īpatnības sīkāk aprakstītas turpmāk.

Kaulu attīstība un augšana

Preklīniskajos pētījumos tika novērotas atgriezeniskas izmaiņas epifizeālajās augšanas plātnītēs (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pediatriskajā klīniskajā pētījumā, lietojot nintedanibu, būtiska augšanas aizkavēšanās netika novērota. Tomēr ilgtermiņa dati par drošumu pediatriskiem pacientiem nav pieejami.

Augšana regulāri jākontrolē, un pacientiem ar aktīvām epifizārās augšanas zonām ieteicams novērtēt izmaiņas epifizeālajās augšanas plātnītēs, katru gadu veicot kaulu attēlveidošanas izmeklējumu. Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem rodas augšanas traucējumu pazīmes vai izmaiņas epifizeālajās augšanas plātnītēs.

Zobu attīstības traucējumi

Preklīniskajos pētījumos tika novēroti zobu attīstības traucējumi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pediatriskajā klīniskajā pētījumā zobu attīstības traucējumu risks netika apstiprināts.

Piesardzības nolūkos regulāri vismaz reizi 6 mēnešos jāveic mutes dobuma stomatoloģiska izmeklēšana, līdz ir beigusies zobu attīstība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

P-glikoproteīns (P-gp)

Nintedanibs ir P-gp substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana ar spēcīgu P-gp inhibitoru ketokonazolu speciālā zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā palielināja nintedaniba iedarbību 1,61 reizi, pamatojoties uz AUC, un 1,83 reizes, pamatojoties uz C_{max} . Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā ar spēcīgu P-gp induktoru rifampicīnu nintedaniba iedarbība pēc vienlaicīgas lietošanas ar rifampicīnu samazinājās līdz 50,3 %, pamatojoties uz AUC, un līdz 60,3 %, pamatojoties uz C_{max} , salīdzinot ar nintedaniba monoterapiju. Lietojot vienlaicīgi ar nintedanibu, spēcīgi P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols, eritromicīns vai ciklosporīns) var palielināt nintedaniba iedarbību. Tādos gadījumos pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai noteiktu nintedaniba panesamību. Nevēlamo blakusparādību mazināšanai var būt nepieciešama nintedaniba terapijas pārtraukšana uz laiku, devas samazināšana vai pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Spēcīgi P-gp induktori (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns un asinszāle) var samazināt nintedaniba iedarbību. Ir jāapsver citas vienlaicīgi lietojamās zāles, kuras neinducē vai minimāli inducē P-gp.

Citohroma (CYP) enzīmi

CYP ceļi nodrošina tikai nelielu nintedaniba biotransformācijas daļu. Nintedanibs un tā metabolīti – brīvās skābes grupa BIBF 1202 un tās glikuronīds BIBF 1202, neinhibēja vai neinducēja

CYP enzīmus preklīniskajos pētījumos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc zāļu savstarpējās mijiedarbības iespējamība ar nintedanibu, pamatojoties uz CYP metabolismu, tiek uzskatīta par zemu.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Nintedaniba vienlaicīga lietošana ar perorāliem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem būtiski neietekmēja perorālo hormonālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nintedaniba vienlaicīga lietošana ar bosentānu neietekmēja nintedaniba farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Nintedanibs var kaitēt cilvēka auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izsargāties no grūtniecības nintedaniba terapijas laikā un izmantot augsti efektīvas kontracepcijas metodes, uzsākot nintedaniba lietošanu, terapijas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc nintedaniba pēdējās devas. Nintedanibs būtiski neietekmē etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Perorālo hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti var mazināt vemšana un/vai caureja, kā arī citi traucējumi, kas var ietekmēt šo līdzekļu absorbciju. Sievietēm, kuras lieto perorālos hormonālos kontracepcijas līdzekļus un kurām rodas šādi traucējumi, jāiesaka izmantot citu augsti efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Informācija par nintedaniba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejama, bet preklīniskie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda šīs aktīvās vielas reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nintedanibs var kaitēt arī cilvēka auglim, to nedrīkst lietot grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu), un grūtniecības tests jāveic pirms ārstēšanas ar nintedaniba uzsākšanas un pēc nepieciešamības – ārstēšanas laikā.

Pacientēm jānorāda, ka jāinformē ārsts vai farmaceits, ja nintedaniba terapijas laikā viņām iestājas grūtniecība.

Ja nintedaniba lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, terapija jāpārtrauc un jānovērtē iespējamais risks auglim.

Barošana ar krūti

Informācija par nintedaniba un tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav pieejama. Preklīniskie pētījumi liecina, ka neliels nintedaniba un tā metabolītu daudzums ($\leq 0,5$ % no lietotās devas) izdalījās žurku mātišu pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar nintedanibu zīdīšana būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pamatojoties uz preklīniskiem pētījumiem, nav iegūti pierādījumi par vīriešu fertilitātes traucējumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Subhroniskas un hroniskas toksicitātes pētījumos nav iegūti pierādījumi par nevēlamu ietekmi uz žurku mātišu fertilitāti pie sistēmiskās iedarbības līmeņa, kurš līdzīgs sistēmiskai iedarbībai, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MIDC) 150 mg divas reizes dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nintedanibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka būt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus nintedaniba terapijas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar nintedaniba lietošanu, bija caureja, slikta dūša un vemšana, sāpes vēderā, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās un aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās. Informāciju par atsevišķu nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā ir sniegts zāļu nevēlamo blakusparādību (*adverse drug reactions*, ADR) kopsavilkums pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Zāļu nevēlamo blakusparādību kopsavilkums atbilstoši biežuma kategorijai

Orgānu sistēmu klasifikācija vēlamais termins	Biežums		
	Idiopātiska plaušu fibroze	Citas hroniskas fibrozējošas ILD ar progresējošu fenotipu	Sistēmiskā skleroze, kas saistīta ar intersticiālu plaušu slimību
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Trombocitopēnija	Retāk	Retāk	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ķermeņa masas samazināšanās	Bieži	Bieži	Bieži
Samazināta ēstgriba	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Dehidratācija	Retāk	Retāk	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes	Bieži	Bieži	Bieži
Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Sirds funkcijas traucējumi			
Miokarda infarkts	Retāk	Retāk	Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Asināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Bieži	Bieži	Bieži
Hipertensija	Retāk	Bieži	Bieži
Aneirismas un artēriju disekcijas	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vemšana	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pankreatīts	Retāk	Retāk	Nav zināms
Kolīts	Retāk	Retāk	Retāk

Biežums			
Orgānu sistēmu klasifikācija vēlamais termins	Idiopātiska plaušu fibroze	Citas hroniskas fibrozējošas ILD ar progresējošu fenotipu	Sistēmiskā skleroze, kas saistīta ar intersticiālu plaušu slimību
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Zāļu izraisīts aknu bojājums	Retāk	Bieži	Retāk
Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis	Bieži	Bieži	Bieži
Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes (GGT) līmenis	Bieži	Bieži	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Retāk	Retāk	Nav zināms
Paaugstināts asins sārmainās fosfatāzes (SF) līmenis	Retāk	Bieži	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Izsitumi	Bieži	Bieži	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk	Retāk
Alopēcija	Retāk	Retāk	Nav zināms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Nieru mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Nav zināms	Nav zināms	Retāk
Proteinūrija	Retāk	Retāk	Nav zināms

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja

Klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) caureja bija visbiežāk ziņotā kuņģa un zarnu trakta blakusparādība. Vairumam pacientu blakusparādība bija viegla līdz vidēji smaga. Vairāk nekā divas trešdaļas pacientu, kuriem radās caureja, par tās sākšanos ziņoja jau ārstēšanas pirmo trīs mēnešu laikā. Vairums pacientu blakusparādības ārstēšanai lietoja pretcaurejas terapiju, samazināja devu vai uz laiku pārtrauca ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ziņoto caurejas gadījumu apkopojums uzskaitīts 3. tabulā.

3. tabula. Caureja klīniskajos pētījumos 52 nedēļu laikā

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanibs	Placebo	Nintedanibs	Placebo	Nintedanibs
Caureja	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Smaga caureja	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Caureja, kuras dēļ bija nepieciešama nintedaniba devas samazināšana	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Caureja, kuras dēļ bija nepieciešama nintedaniba lietošanas pārtraukšana	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās

INPULSIS pētījumos par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu) ziņoja 13,6 % ar nintedanibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2,6 % pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. INBUILD pētījumā par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos ziņoja 22,6 % ar nintedanibu ārstēto

pacientu, salīdzinot ar 5,7 % pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. SENSISCIS pētījumā par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos ziņoja 13,2 % ar nintedanibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,1 % pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. Aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās bija atgriezeniska un nebija saistīta ar aknu slimības klīniskām izpausmēm.

Papildu informāciju par īpašām pacientu grupām, ieteicamajiem pasākumiem un devas pielāgošanu caurejas un paaugstinātu aknu enzīmu rādītāju gadījumā skatīt attiecīgi 4.4. un 4.2. apakšpunktā.

Asiņošana

Klīniskajos pētījumos asiņošanas biežums pacientiem nintedaniba grupā bija nedaudz lielāks nekā placebo grupā vai līdzīgs abās ārstēšanas grupās (10,3 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 7,8 % placebo grupā INPULSIS pētījumos; 11,1 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 12,7 % placebo grupā INBUILD pētījumā; 11,1 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 8,3 % placebo grupā SENSISCIS pētījumā). Visbiežāk ziņotā ar asiņošanu saistītā blakusparādība bija nebūtiska deguna asiņošana. Nopietnu asiņošanas epizožu sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija neliels (1,3 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 1,4 % placebo grupā INPULSIS pētījumos; 0,9 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā INBUILD pētījumā; 1,4 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,7 % placebo grupā SENSISCIS pētījumā).

Pēcreģistrācijas periodā saņemtie ziņojumi par asiņošanu ietver, bet neaprobežojas ar asiņošanu kuņģa un zarnu traktā, elpošanas un centrālajā nervu sistēmā, bet visbiežāk asiņošana novērota kuņģa un zarnu traktā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Proteinūrija

Klīniskajos pētījumos proteinūrijas biežums pacientiem bija neliels un līdzīgs abās ārstēšanās grupās (0,8 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,5 % placebo grupā INPULSIS pētījumos; 1,5 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 1,8 % placebo grupā INBUILD pētījumā; 1,0 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 0,0 % placebo grupā SENSISCIS pētījumā). Par nefrotisko sindromu klīniskajos pētījumos neziņoja. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ļoti retiem nefrotiskas proteinūrijas gadījumiem ar nieru darbības traucējumiem un bez tiem. Atsevišķos gadījumos histoloģiskā atrade atbilda glomerulārai mikroangiopātijai ar vai bez trombu veidošanos nieru asinsvados. Pēc nintedaniba lietošanas pārtraukšanas simptomi izzuda, bet dažos gadījumos novēroja reziduālu proteinūriju. Pacientiem, kuriem rodas nefrotiskā sindroma simptomi, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dati par nintedaniba lietošanas drošumu pediatriem pacientiem ir ierobežoti.

Randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā 24 nedēļas ilgu ārstēšanu kopumā saņēma 39 pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kam sekoja dažāda ilguma atklāta ārstēšana ar nintedanibu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības placebo kontrolētajā periodā nintedaniba grupā bija caureja (38,5 %), vemšana (26,9 %), slikta dūša (19,2 %), sāpes vēderā (19,2 %) un galvassāpes (11,5 %), kas atbilda drošuma profilam pieaugušajiem pacientiem ar IPF, citām hroniskām fibrozējošām ILD ar progresējošu fenotipu un SSc-ILD.

Placebo kontrolētajā periodā nintedaniba grupā ziņotie aknu un žults izvades sistēmas traucējumi bija aknu bojājums (3,8 %) un aknu funkcionālo testu rādītāju paaugstināšanās (3,8 %). Ierobežoto datu dēļ nav skaidrs, vai zāļu izraisīta aknu bojājuma risks bērniem un pieaugušajiem ir līdzīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz preklīnisko atradi, pediatrikajā klīniskajā pētījumā kā iespējamie riska faktori tika kontrolēti kauli, augšana un zobu attīstība (skatīt 4.2., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Pacientu ar ārstēšanas radītām patoloģiskām atradēm epifizeālās augšanas plātnītēs procentuālā attiecība 24. nedēļā bija līdzīga ārstēšanas grupās (7,7 % abās ārstēšanas grupās). Līdz 52. nedēļai

pacientu ar patoloģiskām atradēm procentuālā attiecība nintedaniba/nintedaniba grupā bija 11,5 %, bet placebo/nintedaniba grupā – 15,4 %.

Pacientu ar ārstēšanas radītām patoloģiskām atradēm stomatoloģiskā vai radioloģiskajā izmeklējumā procentuālā attiecība līdz 24. nedēļai nintedaniba grupā bija 46,2 %, bet placebo grupā – 38,5 %. Līdz 52. nedēļai pacientu ar patoloģiskām atradēm procentuālā attiecība nintedaniba/nintedaniba grupā bija 50,0 %, bet placebo/nintedaniba grupā – 46,2 %.

Ilgtermiņa dati par drošumu pediatriem pacientiem nav pieejami. Iespējamā ietekme uz augšanu, zobu attīstību, pubertāti un aknu bojājuma risku nav skaidra.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nintedaniba pārdozēšanas gadījumā nav speciāla antidota vai terapijas. Divi pacienti onkoloģijas programmā pārdozēja zāles, lietojot maksimāli 600 mg divas reizes dienā līdz astoņām dienām. Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda zināmajam nintedaniba drošuma profilam, t.i., paaugstināts aknu enzīmu līmenis un kuņģa un zarnu trakta simptomi. Abi pacienti atveseļojās no šīm nevēlamajām blakusparādībām. INPULSIS pētījumos viens pacients kopumā 21 dienu ilgi kļūdas pēc lietoja 600 mg devu dienā. Radās viena nebūtiska nevēlama blakusparādība (nazofaringīts), kas nepareizās devas lietošanas laikā izzuda, par citām blakusparādībām netika ziņots. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX09

Darbības mehānisms

Nintedanibs ir mazmolekulārs tirozīnkināzes receptoru, tai skaitā trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) α un β , fibroblastu augšanas faktora receptoru (FGFR) 1-3 un VEGFR 1-3 inhibitors. Turklāt nintedanibs inhibē Lck (limfocītu specifiskā tirozīnproteīnkināze), Lyn (tirozīnproteīnkināze lyn), Src (protoonkogēna tirozīnproteīnkināze src) un CSF1R (koloniju stimulējošā faktora 1 receptora) kināzes. Nintedanibs konkurējoši saistās ar šo kināžu adenozintrifosfāta (ATF) saistīšanās vietu un bloķē intracelulāro signālu kaskādes, kas iesaistītas fibrotisku audu remodelācijas patoģenēzē intersticiālu plaušu slimību gadījumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vitro pētījumos, izmantojot cilvēka šūnas, ir pierādīts, ka nintedanibs inhibē procesus, kas, domājams, ir iesaistīti fibrozes patoģenēzes ierosināšanā – profibrotisko mediatoru atbrīvošanu no perifēro asiņu monocītiem un makrofāgu polarizāciju alternatīvi aktivizētos makrofāgos. Ir pierādīts, ka nintedanibs inhibē orgānu fibrozes pamatprocesus – fibroblastu proliferāciju un migrāciju, kā arī transformāciju aktīvo miofibroblastu fenotipā un ekstracelulārās matricas sekrēciju. Pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot vairākus IPF, SSc/SSc-ILD, ar reimatoīdo artrītu saistītas (RA) ILD un citu orgānu fibrozes modeļus, nintedanibam konstatēja pretiekaisuma un antifibrotisku iedarbību plaušās, ādā, sirdī, nierēs un aknās. Nintedanibs iedarbojās arī uz asinsvadiem. Tas samazināja ādas mikroasinsvadu endotēlija šūnu apoptozi un palēnināja plaušu asinsvadu remodelāciju, samazinot

asinsvadu gludās muskulatūras šūnu proliferāciju, plaušu asinsvadu sienīņu sabiezēšanos un slēgto plaušu asinsvadu procentuālo daudzumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Idiopātiska plaušu fibroze (IPF)

Nintedaniba klīniskā efektivitāte ir pētīta pacientiem ar IPF divos III fāzes, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos, identiska dizaina pētījumos (INPULSIS-1 (1 199,32) un INPULSIS-2 (1 199,34)). Pacienti ar sākotnējo prognozēto forsēto vitālo kapacitāti (*forced vital capacity*, FVC) < 50 % vai sākotnējo prognozēto oglekļa monoksīda difūzijas kapacitāti (*carbon monoxide diffusing capacity*, DLCO, koriģēta pret hemoglobīnu) < 30 % tika izslēgti no pētījumiem. Pacienti tika randomizēti attiecībā 3:2, lai saņemtu ārstēšanu ar nintedanibu 150 mg vai placebo divas reizes dienā 52 nedēļas ilgi.

Primārais mērķa kritērijs bija FVC ikgadējās samazināšanās rādītājs. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija *Saint George* respiratorās aptaujas anketas (*Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) kopējā punktu skaita izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju un laiks līdz pirmajam akūtajam IPF paasinājumam.

FVC ikgadējā samazināšanās

FVC ikgadējā samazināšanās (ml) bija ievērojami mazāka pacientiem, kuri lietoja nintedanibu, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem. Ārstēšanas efektivitāte abos pētījumos bija līdzīga. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 4. tabulā.

4. tabula. FVC ikgadējā samazināšanās (ml) INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā, un abu pētījumu apvienotie dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienotie dati	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Salīdzinājums ar placebo						
Atšķirība ¹		125,3		93,7		109,9
95 % TI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p vērtība		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

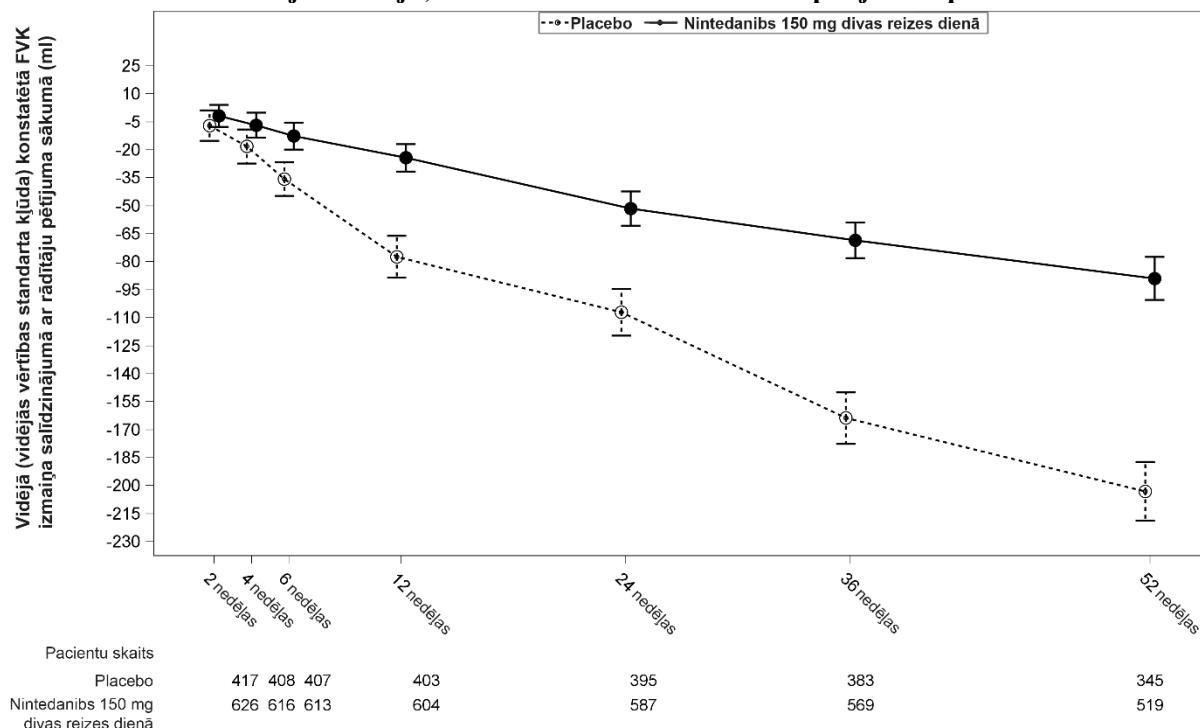
¹ aprēķināts, pamatojoties uz izlases koeficientu regresijas modeli.

TI – ticamības intervāls.

Jutīguma analīzē, kurā tika pieņemts, ka pacientiem ar trūkstošiem datiem 52. nedēļā FVC samazināšanās pēc pēdējās reģistrētās vērtības ir tāda pati kā visiem placebo grupas pacientiem, ikgadējās samazināšanās rādītāja koriģētā atšķirība starp nintedanibu un placebo bija 113,9 ml/gadā (95 % TI 69,2; 158,5) INPULSIS-1 pētījumā un 83,3 ml/gadā (95 % TI 37,6; 129,0) INPULSIS-2 pētījumā.

Abās terapijas grupās laika gaitā novērotās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo rādītāju skatīt 1. attēlā, pamatojoties uz INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumu apvienoto datu analīzi.

1. attēls. FVC vidējās (vidējās vērtības SE) izmaiņas laika gaitā (ml) salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījuma apvienotie dati



BID = divas reizes dienā

Pacientu ar FVC atbildes reakciju analīze

Abos INPULSIS pētījumos pacientu proporcija ar FVC atbildes reakciju, kas definēta kā prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās ne vairāk kā par 5 % (robežvērtība, kas liecina par mirstības riska paaugstināšanos IPF gadījumā), nintedaniba grupā bija būtiski lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu. Līdzīgi rezultāti tika iegūti analīzēs, kurās izmantoja konservatīvo 10 % robežvērtību. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 5. tabulā.

5. tabula. Pacientu ar FVC atbildes reakciju proporcija 52. nedēļā INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā, un abu pētījumu apvienotie dati – ārstēto kopā

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienotie dati	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
5 % robežvērtība						
Pacientu ar FVC atbildes reakciju ¹ skaits (%)	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Salīdzinājums ar placebo						
Izredžu attiecība		1,85		1,79		1,84
95 % TI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p vērtība ²		0,0010		0,0011		< 0,0001

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienotie dati	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
10 % robežvērtība						
Pacientu ar FVC atbildes reakciju ¹ skaits (%)	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Salīdzinājums ar placebo						
Izredžu attiecība		1,91		1,29		1,58
95 % TI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p vērtība ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacienti ar atbildes reakciju ir tie pacienti, kuriem prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās nepārsniedz 5 % vai 10 % atkarībā no robežvērtības un, vērtējot FVC 52. nedēļā.

² Pamatojoties uz logistiskās regresijas modeli.

Laiks līdz progresēšanai (prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās ≥ 10 % vai nāve)

Abos INPULSIS pētījumos progresēšanas risks bija statistiski ticami zemāks ar nintedanibu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo. Apvienotajā analīzē riska attiecība (*hazard ratio*, HR) bija 0,60, kas liecina, ka, salīdzinot ar placebo, ar nintedanibu ārstētajiem pacientiem progresēšanas risks bija par 40 % zemāks.

6. tabula. Pacientu daudzums, kuriem 52 nedēļu laikā tika konstatēta prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās ≥ 10 % vai nāve, un laiks līdz progresēšanai INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā, un abu pētījumu apvienotie dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienotie dati	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Riskam pakļauto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem konstatēja notikumu, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riska attiecība ³		0,53		0,67		0,60
95 % TI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).

² Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu.

³ Pamatojoties uz Koksas regresijas modeli.

SGRQ kopējā punktu skaita izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli

INPULSIS pētījumu datu apvienotajā analīzē sākotnējais SGRQ punktu skaits bija 39,51 nintedaniba grupā un 39,58 placebo grupā. SGRQ kopējā punktu skaita aprēķinātās vidējās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju nintedaniba grupā bija mazākas (3,53) nekā placebo grupā (4,96), un atšķirība starp terapijas grupām bija -1,43 (95 % TI: -3,09; 0,23; p = 0,0923). Kopumā nintedaniba

ietekme uz dzīves kvalitāti, kas saistīta ar veselību, ir neliela, vērtējot pēc SGRQ kopējā punktu skaita, kas liecina par mazāku pasliktināšanos salīdzinājumā ar placebo.

Laiks līdz pirmajam akūtajam IPF paasinājumam

INPULSIS pētījumu datu apvienotajā analīzē skaitliski zemāku pirmā akūtā paasinājuma risku novēroja pacientiem, kuri saņēma nintedanibu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 7. tabulā.

7. tabula. Pacientu daudzums ar akūtu IPF paasinājumu 52 nedēļu laikā un laika līdz pirmajam paasinājumam analīze, pamatojoties uz pētnieku ziņotajiem notikumiem INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā, un abu pētījumu apvienotie dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienotie dati	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Riskam pakļauto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem konstatēja notikumu, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riska attiecība ³		1,15		0,38		0,64
95 % TI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).

² Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu.

³ Pamatojoties uz Koksas regresijas modeli.

Iepriekš noteiktā datu jutīguma analīzē pacientu skaits, kuriem 52 nedēļu laikā radās vismaz 1 apstiprināts paasinājums, nintedaniba grupā bija mazāks (1,9 % pacientu) nekā placebo grupā (5,7 % pacientu). Analizējot apvienoto datu laiku līdz apstiprinātam paasinājumam, ieguva riska attiecību (HR) 0,32 (95 % TI 0,16; 0,65; p = 0,0010).

Dzīvildzes analīze

Iepriekš noteiktā INPULSIS pētījumu apvienoto dzīvildzes datu analīzē kopējā mirstība 52 nedēļu laikā bija mazāka nintedaniba grupā (5,5 %) salīdzinājumā ar placebo grupu (7,8 %). Analizējot laiku līdz nāvei, ieguva HR 0,70 (95 % TI 0,43; 1,12; p = 0,1399). Visu dzīvildzes mērķa kritēriju (piem., mirstība terapijas laikā un respiratoras etioloģijas mirstība) rezultāti uzrādīja konsekventu skaitlisku atšķirību par labu nintedanibam.

8. tabula. Jebkādas etioloģijas mirstība 52 nedēļu laikā INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā, un abu pētījumu apvienotie dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienotie dati	
	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Riskam pakļauto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem konstatēja notikumu, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riska attiecība ³		0,63		0,74		0,70
95 % TI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).

² Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu.

³ Pamatojoties uz Koksas regresijas modeli.

Ilgtermiņa nintedaniba terapija pacientiem ar IPF (INPULSIS-ON)

Atklātā nintedaniba pētījuma pagarinājumā piedalījās 734 pacienti ar IPF. Pacienti, kuri bija pabeiguši 52 nedēļu ilgu ārstēšanas periodu INPULSIS pētījumā, saņēma atklātu nintedaniba terapiju pētījuma pagarinājumā INPULSIS-ON. Iedarbības laika mediāna pacientiem, kuri tika ārstēti ar nintedanibu gan INPULSIS, gan INPULSIS-ON pētījumā, bija 44,7 mēneši (diapazons: 11,9-68,3). Pētnieciskie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra FVC ikgadējās samazināšanās rādītāju 192 nedēļu laikā, kas visiem ārstētajiem pacientiem bija -135,1 (5,8) ml/gadā, un tas atbilda FVC ikgadējās samazināšanās rādītājam pacientiem, kuri tika ārstēti ar nintedanibu INPULSIS III fāzes pētījumos (-113,6 ml gadā). Nintedaniba nevēlamo blakusparādību profils INPULSIS-ON pētījumā atbilda profilam INPULSIS III fāzes pētījumos.

IPF pacienti ar progresējošiem plaušu funkcijas traucējumiem (INSTAGE)

INSTAGE bija daudzcentru, daudz nacionāls, prospektīvs, randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu klīniskais pētījums IPF pacientiem ar progresējošiem plaušu funkcijas traucējumiem ($DLCO \leq 35\%$ no prognozētās vērtības), kas ilga 24 nedēļas. 136 pacienti tika ārstēti ar nintedaniba monoterapiju. Primārā mērķa kritērija rezultāts bija *Saint George* respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita samazināšanās par -0,77 punktiem 12. nedēļā, pamatojoties uz korigētajām vidējām izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. *Post hoc* salīdzinājumā tika konstatēts, ka FVC samazināšanās šiem pacientiem bija līdzīga FVC samazinājumam pacientiem ar mazāk progresējušu slimību, kurus ārstēja ar nintedanibu III fāzes INPULSIS pētījumos. Nintedaniba drošuma un panesamības profils IPF pacientiem ar progresējošiem plaušu funkcijas traucējumiem bija līdzīgs profilam III fāzes INPULSIS pētījumos.

Papildu dati no IV fāzes INJOURNEY pētījuma ar nintedaniba 150 mg lietošanu divas reizes dienā un pirfenidona papildterapiju

Nintedaniba un pirfenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta pētnieciskā, atklātā, randomizētā pētījumā, kurā 12 nedēļas ilgi 105 randomizētiem pacientiem salīdzināja 150 mg nintedaniba divas reizes dienā un pirfenidona papildterapiju (titrētu līdz 801 mg trīs reizes dienā) ar 150 mg nintedaniba divas reizes dienā monoterapiju. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu ar kuņģa un zarnu trakta nevēlamiem notikumiem proporcija pētījuma 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju. Kuņģa un zarnu trakta nevēlami notikumi bija bieži sastopami un atbilda katra komponenta noteiktajam drošuma profilam.

Caureja, slikta dūša un vemšana bija visbiežāk novērotie nevēlamie notikumi, par kuriem ziņoja pīrfenidona un nintedaniba grupā, salīdzinot ar nintedaniba monoterapijas grupu.

FVC vidējās (SE) absolūtās izmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija -13,3 (17,4) ml pacientiem nintedaniba un pīrfenidona papildterapijas grupā (n = 48), salīdzinot ar -40,9 (31,4) ml pacientiem nintedaniba monoterapijas grupā (n = 44).

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu slimības fenotipu

Nintedaniba klīniskā efektivitāte pacientiem ar citām hroniskām fibrozējošām ILD ar progresējošu fenotipu ir pētīta dubultaklā, randomizētā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (INBUILD). Pacienti ar IPF tika izslēgti no pētījuma. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar klīnisku hroniskas fibrozējošas ILD diagnozi, ja viņiem augstas izšķirtspējas datortomogrāfijā (*high-resolution computed tomography*, HRCT) tika konstatēta atbilstoša fibrozes pakāpe (fibrotiskas izmaiņas vairāk nekā 10 %) un klīniskas slimības progresēšanas pazīmes (definētas kā FVC samazināšanās ≥ 10 %, FVC samazināšanās ≥ 5 %, bet < 10 % kombinācijā ar slimības simptomu vai attēldiagnostikas datu pasliktināšanos vai arī slimības simptomu un attēldiagnostikas datu pasliktināšanās 24 mēnešu laikā pirms skrīninga). Pacientu FVC rādītājam bija jābūt 45 % vai lielākam no prognozētās vērtības un DLCO – diapazonā no 30 % līdz mazāk nekā 80 % no prognozētās vērtības. Pacientiem attiecīgajai ILD bija jāprogresē, neskatoties uz klīniskajai praksei piemērotu aprūpi.

Kopumā 663 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai vismaz 52 nedēļas saņemtu nintedanibu 150 mg divas reizes dienā vai atbilstošu placebo. Nintedaniba iedarbības mediāna visa pētījuma laikā bija 17,4 mēneši, un nintedaniba vidējā iedarbība visa pētījuma laikā bija 15,6 mēneši. Randomizācija bija stratificēta pēc fibrotisko izmaiņu rakstura HRCT atbilstoši centralizētu vērtētāju novērtējumam. Tika randomizēti 412 pacienti ar parastai intersticiālai pneimonijai (*usual interstitial pneumonia*, UIP) līdzīgām fibrotiskām izmaiņām HRCT un 251 pacients ar cita veida fibrotiskām izmaiņām HRCT. Šajā pētījumā analīzei izmantoja 2 primārās populācijas: visus pacientus (kopējā populācija) un pacientus ar UIP līdzīgām fibrotiskām izmaiņām HRCT. Pacienti ar cita veida fibrotiskām izmaiņām HRCT tika iekļauti “papildu” populācijā.

Primārais mērķa kritērijs bija forsētās vitālās kapacitātes (FVC) ikgadējās samazināšanās rādītājs (ml) 52 nedēļu laikā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija Kinga Intersticiālo plaušu slimību īsās aptaujas anketas (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) kopējā punktu skaita absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, laiks līdz pirmajam akūtajam ILD paasinājumam vai nāvei 52 nedēļu laikā un laiks līdz nāvei 52 nedēļu laikā.

Pacientu vidējais (standartnovirze [SD, min.-maks.]) vecums bija 65,8 (9,8; 27-87) gadi, un vidējā prognozētā FVC % bija 69,0 % (15,6; 42-137). Pētījuma grupās pārstāvētās klīniskās ILD diagnozes bija hipersensitīvs pneimonīts (26,1 %), autoimūnas ILD (25,6 %), idiopātiska nespecifiska intersticiāla pneimonija (18,9 %), neklasificējama idiopātiska intersticiāla pneimonija (17,2 %) un citas ILD (12,2 %).

INBUILD pētījuma dizains vai statistiskā jauda nebija paredzēta nintedaniba pārākuma noteikšanai specifiskās diagnožu apakšgrupās. Dažādās ILD diagnožu apakšgrupās tika konstatēta līdzīga iedarbība. Nintedaniba lietošanas pieredze ļoti reti sastopamu progresējošu fibrozējošu ILD gadījumā ir ierobežota.

FVC ikgadējā samazināšanās

FVC ikgadējās samazināšanās rādītājs (ml) 52 nedēļu laikā būtiski samazinājās par 107,0 ml pacientiem nintedaniba grupā, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā (9. tabula), kas atbilst relatīvajai ārstēšanas efektivitātei 57,0 %.

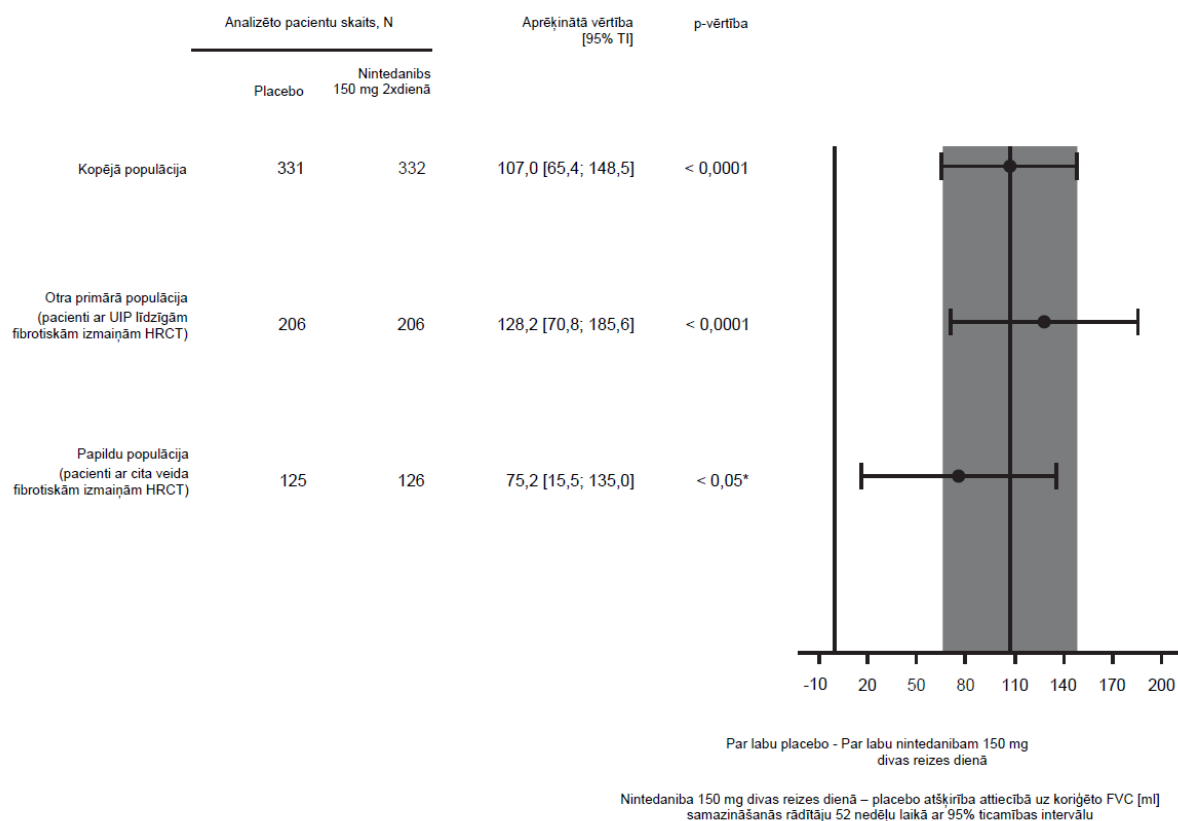
9. tabula. FVC ikgadējās samazināšanās rādītājs (ml) 52 nedēļu laikā

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	331	332
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Salīdzinājums ar placebo		
Atšķirība ¹		107,0
95 % TI		(65,4, 148,5)
p vērtība		< 0,0001

¹ Pamatojoties uz izlases koeficienta regresiju ar fiksētajām kategoriskajām vērtībām – ārstēšanu un izmaiņu raksturu HRCT, fiksētajām nepārtrauktajām vērtībām – laiku un sākotnējo FVC [ml] un ietverot ārstēšanas-laika un sākotnējā rādītāja-laika mijiedarbību.

Līdzīgus rezultātus novēroja otrajā primārajā pacientu populācijā ar UIP līdzīgām fibrotiskām izmaiņām HRCT. Ārstēšanas efektivitāte papildu pacientu populācijā ar citām fibrotiskām izmaiņām HRCT bija līdzīga (mijiedarbības p vērtība 0,2268) (2. attēls).

2. attēls. FVC ikgadējās samazināšanās rādītāja (ml) Forest grafiks pacientu populācijās 52 nedēļu laikā



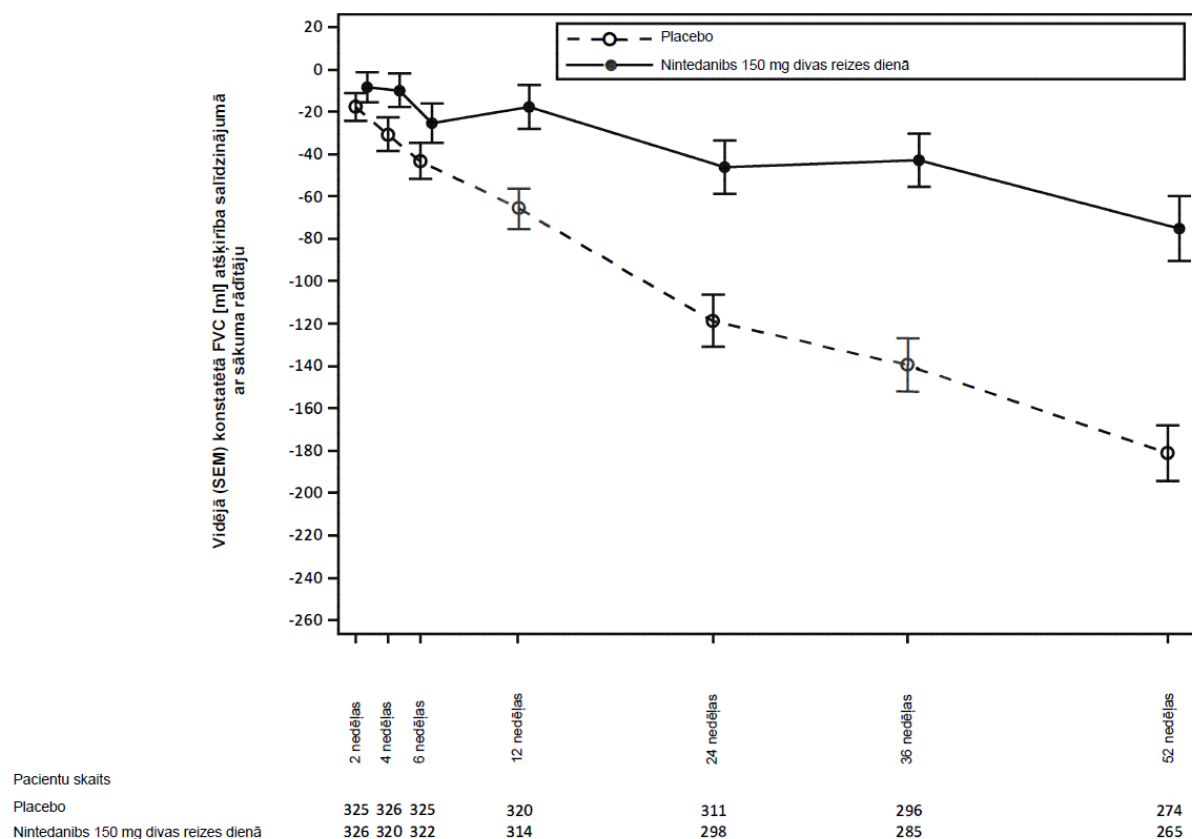
* nominālā p-vērtība (p=0,014)

BID = divas reizes dienā

Nintedaniba efektivitātes rezultāti, samazinot FVC ikgadējās samazināšanās rādītāju, tika apstiprināti visās iepriekš noteiktajās jutīguma analīzēs, un līdzīgi rezultāti novēroti iepriekš noteiktajās efektivitātes apakšgrupās: dzimuma, vecuma, rases, prognozētā sākotnējā FVC % un sākotnējās klīniskās ILD pamatdiagnozes grupās.

3. attēlā norādītas FVC izmaiņas laika gaitā ārstēšanas grupās salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju.

3. attēls. FVC vidējās (vidējās vērtības SE) izmaiņas (ml) salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju 52 nedēļu laikā



BID = divas reizes dienā

Turklāt 52. nedēļā konstatēja labvēlīgu nintedaniba iedarbību attiecībā uz prognozētā FVC % rādītāja koriģētajām vidējām absolūtajām izmaiņām, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju. Prognozētā FVC % rādītāja koriģētās vidējās absolūtas izmaiņas 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, nintedaniba grupā bija mazākas (-2,62 %) nekā placebo grupā (-5,86 %). Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija 3,24 (95 % TI: 2,09; 4,40, nominālā $p < 0,0001$).

Pacientu ar FVC atbildes reakcijas analīze

Pacientu proporcija ar FVC atbildes reakciju, kas definēta kā prognozētā FVC % relatīvā samazināšanās ne vairāk par 5 %, nintedaniba grupā bija lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu. Līdzīgi rezultāti tika iegūti analīzēs, kurās izmantoja 10 % robežvērtību (10. tabula).

10. tabula. Pacientu ar FVC atbildes reakciju proporcija 52. nedēļā INBUILD pētījumā

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	331	332
5 % robežvērtība		
Pacientu ar FVC atbildes reakciju ¹ skaits (%)	104 (31,4)	158 (47,6)
Salīdzinājums ar placebo		
Izredžu attiecība ²		2,01
95 % TI		(1,46, 2,76)
Nominālā p vērtība		< 0,0001

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
10 % robežvērtība		
Pacientu ar FVC atbildes reakciju ¹ skaits (%)	169 (51,1)	197 (59,3)
Salīdzinājums ar placebo		
Izredžu attiecība ²		1,42
95 % TI		(1,04, 1,94)
Nominālā p vērtība		0,0268

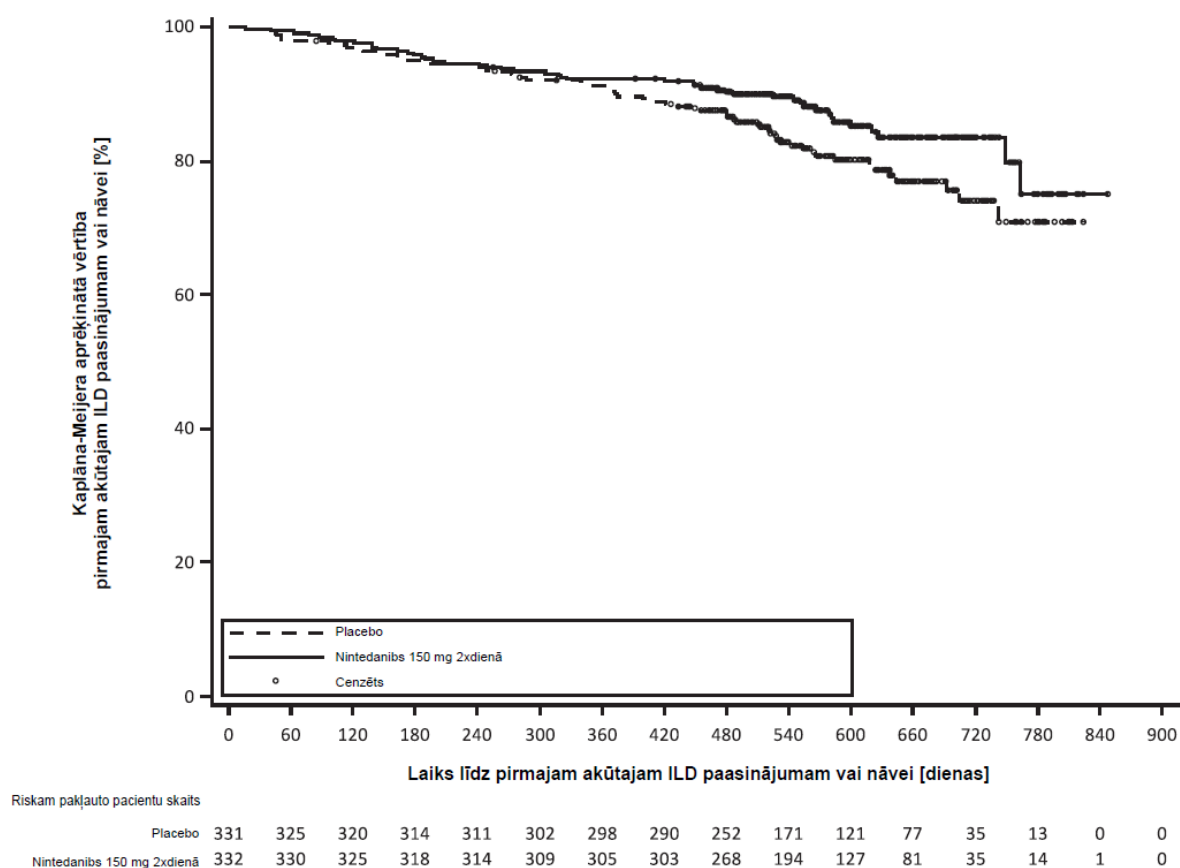
¹ Pacienti ar atbildes reakciju ir tie pacienti, kuriem prognozētā FVC % relatīvā samazināšanās nepārsniedz 5 % vai 10 % atkarībā no robežvērtības un, vērtējot FVC 52. nedēļā (pacienti ar trūkstošiem datiem 52. nedēļā tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas).

² Pamatojoties uz loģistiskās regresijas modeli, izmantojot sākotnējo prognozēto FVC % kā nepārtrauktu mainīgo un raksturīgās izmaiņas HRCT kā bināro līdzmainīgo.

Laiks līdz pirmajam akūtajam ILD paasinājumam vai nāvei

Visa pētījuma laikā 13,9 % pacientu nintedaniba grupā un 19,6 % pacientu placebo grupā bija vismaz viens notikums, kas definēts kā pirmais akūtais ILD paasinājums vai nāve. HR bija 0,67 (95 % TI: 0,46, 0,98; nominālā p = 0,0387), kas nozīmē pirmā akūta ILD paasinājuma vai nāves riska samazināšanos par 33 % nintedaniba grupas pacientiem, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā (4. attēls).

4. attēls. Kaplāna-Meijera laika līkne līdz pirmajam akūtajam ILD paasinājumam vai nāvei visā pētījuma laikā



BID = divas reizes dienā

Dzīvildzes analīze

Nāves risks nintedaniba grupā bija zemāks, salīdzinot ar placebo grupu. HR bija 0,78 (95 % TI: 0,50, 1,21; nominālā $p = 0,2594$), kas nozīmē nāves riska samazināšanos par 22 % nintedaniba grupas pacientiem, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā.

Laiks līdz progresēšanai (prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās ≥ 10 %) vai nāvei

INBUILD pētījumā progresēšanas risks (prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās ≥ 10 %) vai nāves risks bija zemāks ar nintedanibu ārstētiem pacientiem. Pacientu ar notikumu proporcija bija 40,4 % nintedaniba grupā un 54,7 % placebo grupā. HR bija 0,66 (95 % TI: 0,53, 0,83; $p = 0,0003$), kas nozīmē progresēšanas riska (prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās ≥ 10 %) vai nāves riska samazināšanos par 34 % nintedaniba grupas pacientiem, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā.

Dzīves kvalitāte

K-BILD kopējā punktu skaita koriģētās vidējās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija -0,79 punkti placebo grupā un 0,55 punkti nintedaniba grupā. Atšķirība starp abām ārstēšanas grupām bija 1,34 (95 % TI: -0,31, 2,98; nominālā $p = 0,1115$).

Dzīves ar plaušu fibrozi (*living with pulmonary fibrosis*, L-PF) simptomu anketas aizdusas domēna punktu skaita koriģētās vidējās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 4,28 nintedaniba grupā, salīdzinot ar 7,81 placebo grupā. Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -3,53 (95 % TI: -6,14, -0,92; nominālā $p = 0,0081$) par labu nintedaniba grupai. L-PF simptomu anketas klepus domēna punktu skaita koriģētās vidējās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija -1,84 nintedaniba grupā, salīdzinot ar 4,25 placebo grupā. Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -6,09 (95 % TI: -9,65, -2,53, nominālā $p = 0,0008$) par labu nintedaniba grupai.

Ar sistēmisko sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Nintedaniba klīniskā efektivitāte pacientiem ar SSc-ILD ir pētīta dubultaklā, randomizētā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (SENSCIS). Pacientiem tika diagnosticēta SSc-ILD, pamatojoties uz 2013. gada Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas/Eiropas līgas pret reimatismu (*American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism*) SSc klasifikācijas kritērijiem un krūškurvja augstas izšķirtspējas datortomogrāfijas (HRCT) skenēšanu, kas veikta iepriekšējo 12 mēnešu laikā. Kopumā tika randomizēti 580 pacienti attiecībā 1:1, lai vismaz 52 nedēļas saņemtu nintedanibu 150 mg divas reizes dienā vai atbilstošu placebo, no kuriem ārstēšanu saņēma 576 pacienti. Randomizācija bija stratificēta pēc antitopoizomerāzes antivielu statusa (ATA). Atsevišķi pacienti saņēma maskēto pētījuma ārstēšanu līdz 100 nedēļām (nintedaniba iedarbības mediāna: 15,4 mēneši; vidējā nintedaniba iedarbība: 14,5 mēneši).

Primārais mērķa kritērijs bija forsētās vitālās kapacitātes (FVC) ikgadējās samazināšanās rādītājs 52 nedēļu laikā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija modificētās *Rodnan* ādas skalas punktu skaita (*modified Rodnan Skin Score*, mRSS) absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli un *Saint George* respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

75,2 % pacientu no kopējās populācijas bija sievietes. Vidējais (standartnovirze [SD, min.-maks.]) vecums bija 54,0 (12,2, 20-79) gadi. Kopumā 51,9 % pacientu bija difūza ādas sistēmiskā skleroze (SSc) un 48,1 % pacientu bija ierobežota ādas SSc. Vidējais (SD) laiks kopš pirmās simptomu, kas nav Reino simptoms, parādīšanās bija 3,49 (1,7) gadi. Sākotnējā stāvoklī 49,0 % pacientu saņēma stabilu mikofenolātu terapiju (46,5 % mikofenolāta mofetilu, 1,9 % nātrija mikofenolātu, 0,5 % mikofenolskābi). Drošuma profils pacientiem, kuri sākotnējā stāvoklī lietoja vai nelietoja mikofenolātu terapiju, bija līdzīgs.

FVC ikgadējā samazināšanās

FVC ikgadējās samazināšanās rādītājs (ml) 52 nedēļu laikā būtiski samazinājās par 41,0 ml pacientiem nintedaniba grupā, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā (11. tabula), kas atbilst relatīvajai ārstēšanas efektivitātei 43,8 %.

11. tabula. FVC ikgadējās samazināšanās rādītājs (ml) 52 nedēļu laikā

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	288	287
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Salīdzinājums ar placebo		
Atšķirība ¹		41,0
95 % TI		(2,9, 79,0)
p vērtība		< 0,05

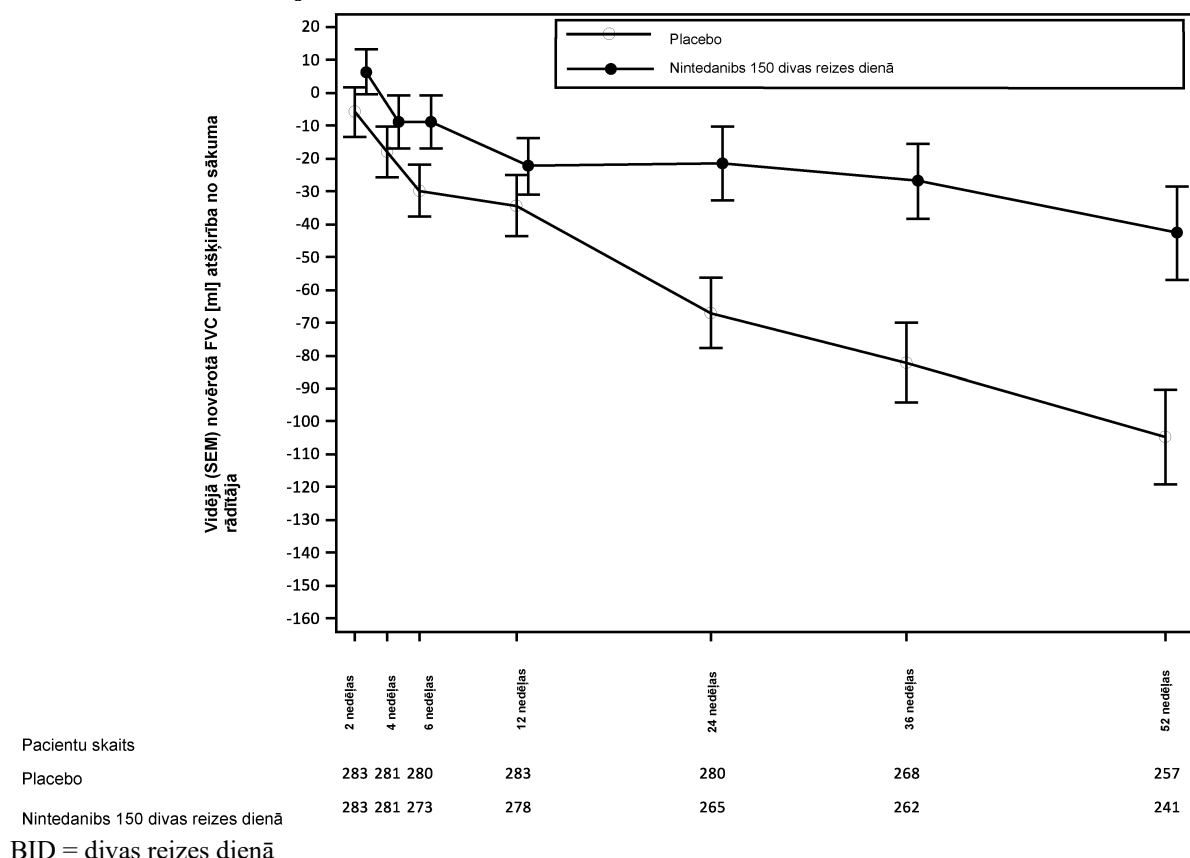
¹ Pamatojoties uz izlases koeficienta regresiju ar fiksētajām kategoriskajām vērtībām – ārstēšanu, ATA statusu un dzimumu, fiksētajām nepārtrauktajām vērtībām – sākotnējo FVC [ml], vecumu un augumu, ietverot ārstēšanas-laika un sākotnējā rādītāja-laika mijiedarbību. Pacientam specifiskā regresijas konstante un laiks tika iekļauti kā izlases efekts. Kļūda viena pacienta ietvaros tika modelēta, izmantojot nestrukturētu dispersijas-kovariācijas matrici. Mainību starp indivīdiem modelēja, izmantojot dispersijas-komponentu dispersijas-kovariācijas matrici.

Nintedaniba ietekme uz FVC ikgadējās samazināšanās rādītāju bija līdzīga iepriekš noteiktajās jutīguma analīzēs, un iepriekš noteiktajās apakšgrupās (piemēram, pēc vecuma, dzimuma un mikofenolātu lietošanas) heterogenitāte netika konstatēta.

Turklāt līdzīga ietekme tika novērota arī attiecībā uz citiem plaušu funkcijas mērķa kritērijiem, piemēram, FVC absolūtajām izmaiņām ml 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (5. attēls un 12. tabula), un prognozēto FVC samazināšanās rādītāju % 52 nedēļu laikā (13. tabula), papildus apstiprinot nintedaniba ietekmi uz SSc-ILD progresēšanas palēnināšanos. Turklāt mazākam skaitam pacientu nintedaniba grupā tika konstatēta prognozētā FVC absolūtā samazināšanās > 5 % (20,6 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 28,5 % placebo grupā, OR = 0,65, p = 0,0287). FVC relatīvā samazināšanās ml > 10 % bija līdzīga abās grupās (16,7 % nintedaniba grupā, salīdzinot ar 18,1 % placebo grupā, OR = 0,91, p = 0,6842). Šajās analīzēs trūkstošās FVC vērtības 52. nedēļā tika aizvietotas ar pacientam reģistrētajām sliktākajām vērtībām ārstēšanas laikā.

Veicot līdz 100 nedēļām (maksimālais ārstēšanas ilgums SENSIS pētījumā) iegūto datu pētniecisko analīzi, konstatēja, ka nintedaniba terapijas ietekme uz SSc-ILD progresēšanas palēnināšanos saglabājās ilgāk nekā 52 nedēļas.

5. attēls. FVC vidējās (vidējās vērtības SE) izmaiņas (ml) 52 nedēļu laikā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli



12. tabula. FVC absolūtās izmaiņas (ml) 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	288	288
Vidējais (SD) rādītājs sākotnējā stāvoklī	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Vidējā ¹ (SE) rādītāja izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Salīdzinājums ar placebo		
Vidējais ¹		46,4
95 % TI		(8,1, 84,7)
p vērtība		< 0,05

¹ Pamatojoties uz atkārtotu mērījumu jaukto modeli (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) ar fiksētajām kategoriskajām vērtībām – ATA statusu, vizīti, ārstēšanas-vizītes mijiedarbību, sākotnējā rādītāja-vizītes mijiedarbību, vecumu, dzimumu un augumu. Vizīte bija atkārtots mērījums. Kļūda viena pacienta ietvaros tika modelēta, izmantojot nestrukturētu dispersijas-kovariācijas matricu. Koriģētā vidējā vērtība pamatojās uz visiem modelī analizētajiem pacientiem (ne tikai pacientiem ar sākotnējiem rādītājiem un mērījumiem 52. nedēļā).

13. tabula. FVC ikgadējās samazināšanās rādītājs (prognozētie %) 52 nedēļu laikā

	Placebo	Nintedanibs 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	288	287
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Salīdzinājums ar placebo		
Atšķirība ¹		1,15
95 % TI		(0,09, 2,21)
p vērtība		< 0,05

¹ Pamatojoties uz izlases koeficienta regresiju ar fiksētajām kategoriskajām vērtībām – ārstēšanu un ATA statusu, fiksētajām nepārtrauktajām vērtībām – laiku un sākotnējo FVC [prognozētie %], ietverot

ārstēšanas-laika un sākotnējā rādītāja-laika mijiedarbību. Pacientam specifiskā regresijas konstante un laiks tika iekļauti kā izlases efekts. Kļūda viena pacienta ietvaros tika modelēta, izmantojot nestrukturētu dispersijas-kovariācijas matricu. Mainību starp indivīdiem modelēja, izmantojot dispersijas-komponentu dispersijas-kovariācijas matricu.

Modificētās Rodnan ādas skalas punktu skaita (mRSS) izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli

mRSS koriģētās vidējās absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija līdzīgas nintedaniba grupā (-2,17 (95 % TI -2,69; -1,65)) un placebo grupā (-1,96 (95 % TI -2,48; -1,45)). Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -0,21 (95 % TI -0,94; 0,53; $p = 0,5785$).

Saint George respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli

SGRQ kopējā punktu skaita koriģētās vidējās absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija līdzīgas nintedaniba grupā (0,81 (95 % TI -0,92; 2,55)) un placebo grupā (-0,88 (95 % TI -2,58; 0,82)). Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija 1,69 (95 % TI -0,73; 4,12; $p = 0,1711$).

Dzīvildzes analīze

Mirstība visā pētījuma laikā bija līdzīga nintedaniba grupā ($N = 10$; 3,5 %) un placebo grupā ($N = 9$; 3,1 %). Analizējot laiku līdz nāvei visā pētījuma laikā, ieguva HR 1,16 (95 % TI 0,47; 2,84; $p = 0,7535$).

QT intervāls

Speciālā pētījumā, kurā piedalījās nieru šūnu vēža pacienti, tika veikti QT/QTc mērījumi, un tika konstatēts, ka viena perorāla 200 mg nintedaniba deva, kā arī vairākas perorālas 200 mg nintedaniba devas, ko lietoja divas reizes dienā 15 dienu ilgā periodā, nepagarināja QTcF intervālu.

Pediatriskā populācija

Klīniski nozīmīgas progresējošas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) un ar sistēmisko sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD) bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem

Nintedaniba klīniskais drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar klīniski nozīmīgām fibrozējošām intersticiālām plaušu slimībām (ILD) tika novērtēta pētnieciskā, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (InPedILD 1199-0337).

Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai 24 nedēļas saņemtu nintedanibu divas reizes dienā (devas pielāgotas atbilstoši ķermeņa masai, ietverot 25 mg kapsulas lietošanu) vai atbilstošu placebo, kam sekoja dažāda ilguma atklāta ārstēšana ar nintedanibu. Standarta aprūpes lietošana, ja ārstējošais ārsts to uzskatīja par klīniski indicētu, bija atļauta.

InPedILD pētījuma primārie mērķi bija devas-iedarbības attiecības un nintedaniba drošuma izvērtēšana bērniem un pusaudžiem ar klīniski nozīmīgu fibrozējošu ILD. Efektivitātes izvērtēšana bija tikai sekundārais mērķis.

Pētījumā InPedILD iekļāva bērnus un pusaudžus vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar klīniski nozīmīgu fibrozējošu ILD un prognozēto FVC vismaz 25 %. Pacienti tika klasificēti kā fibrozējoša ILD, pamatojoties uz fibrozes pazīmēm divās HRCT skenēšanās (no kurām viena HRCT skenēšana veikta iepriekšējo 12 mēnešu laikā) vai fibrozes pazīmēm plaušu biopsijā un vienu HRCT skenēšanu pēdējo 12 mēnešu laikā.

Klīniski nozīmīga slimība tika definēta kā ≥ 3 punkti pēc *Fan* skalas vai dokumentēti pierādījumi par klīnisku progresēšanu jebkurā laika periodā. Klīniskās progresēšanas pierādījumi pamatojās uz prognozētā FVC relatīvo samazināšanos ≥ 10 %, FVC relatīvo samazināšanos 5-10 % ar simptomu pasliktināšanos, fibrozes progresēšanu HRCT vai citiem klīniskās pasliktināšanās rādītājiem, kas liecināja par plaušu fibrozes progresēšanu (piem., palielinājies skābekļa patēriņš, samazinājusies difūzijas kapacitāte), lai gan tas nebija iekļaušanas kritērijs pacientiem ar ≥ 3 punktiem pēc *Fan* skalas.

Kopumā tika randomizēti 39 pacienti (61,5 % sievietes). Sākotnējie raksturlielumi:

- 6-11 gadi: 12 pacienti, 12-17 gadi: 27 pacienti. Vidējais [standarta novirze (SD)] vecums bija 12,6 (3,3) gadi;
- vidējā (SD) ķermeņa masa bija 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 gadi: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 gadi: 49,1 kg (16,0 kg);
- kopējais vecumam atbilstošā vidējā KMI Z-skalas rādītis (SD) sākotnējā stāvoklī bija -0,6 (1,8);
- kopējais vidējā FVC Z-skalas rādītājs sākotnējā stāvoklī bija -3,5 (1,9).

Visbiežākās izolētās ILD pamatdiagnozes ieļautajiem pacientiem bija šādas:

- surfaktanta proteīnu deficīts (nintedanibs: 26,9 %, placebo: 38,5 %),
- sistēmiskā skleroze (nintedanibs: 15,4 %, placebo: 23,1 %),
- toksisks/starojuma/zāļu izraisīts pneimonīts (nintedanibs: 11,5 %, placebo 7,7 %),
- par hronisku hipersensitīvu pneimonītu ziņoja 2 pacientiem (nintedanibs: 7,7 %),
- pārējās ILD pamatdiagnozes, par katru no kurām ziņoja 1 pacientam, bija:
 - fibroze pēc HSCT,
 - juvenīlais RA,
 - juvenīlais idiopātiskais artrīts,
 - dermatomiozīts (DM),
 - deskvamatīvs intersticiāls pneimonīts,
 - H1N1 gripa,
 - neskaids iemesls (hroniska difūza plaušu slimība),
 - *Copa* sindroms,
 - *Copa* gēna mutācija,
 - nediferencēta saistaudu slimība,
 - postinfekciozs obliterējošs bronhiolīts,
 - neprecizēta ILD,
 - idiopātiska slimība,
 - ar *Sting* proteīnu saistīta vaskulopātija.

Primārā mērķa kritērija rezultāti bija šādi:

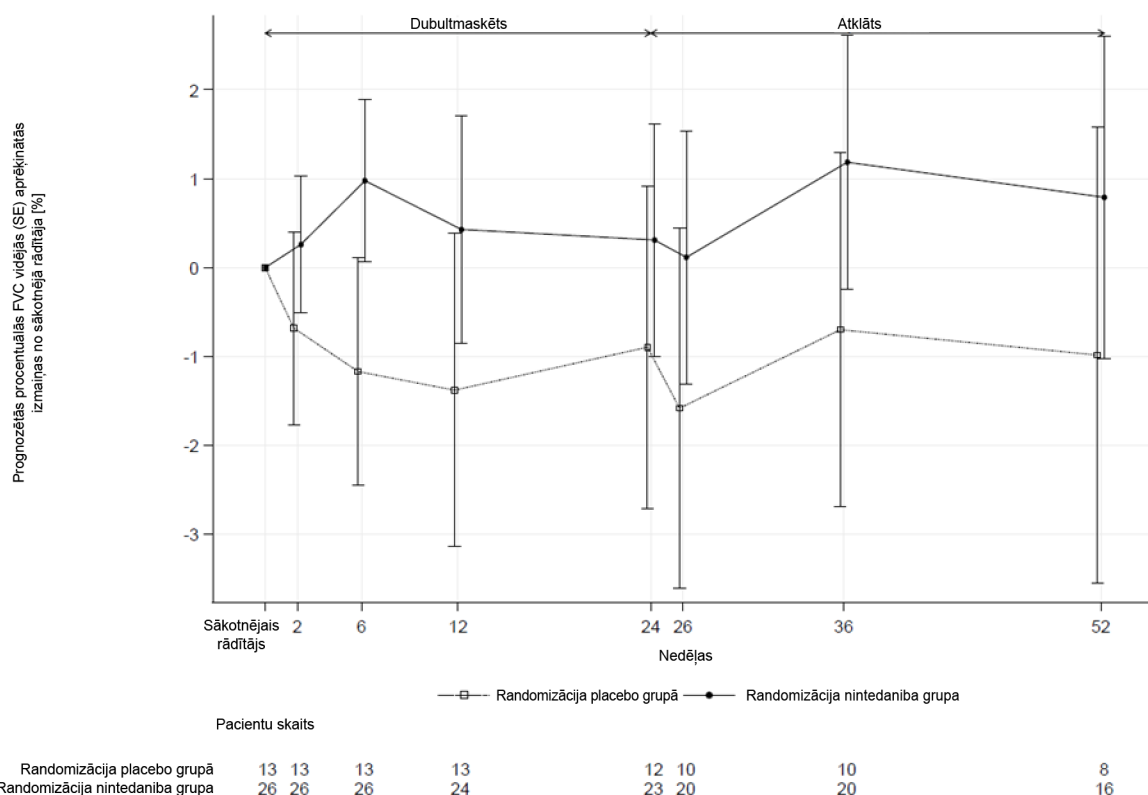
- **nintedaniba iedarbība:**
 - nintedaniba iedarbība, izteikta $AUC_{\tau,ss}$, pamatojoties uz paraugu ņemšanu līdzsvara koncentrācijas apstākļos, kopumā bija līdzīga bērniem un pusaudžiem, kā arī salīdzināma ar pieaugušajiem novēroto $AUC_{\tau,ss}$ (skatīt 5.2. apakšpunktu);
- **ārstēšanas izraisīti nevēlami notikumi (24. nedēļa):**
 - nintedaniba grupā: 84,6 % pacientu (6-11 gadi: 75,0 %, 12-17 gadi: 88,9 %);
 - placebo grupā: 84,6 % pacientu (6-11 gadi: 100 %, 12-17 gadi: 77,8 %).

Prognozētās forsētās vitālās kapacitātes (FVC) % izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli tika vērtētas kā sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs. Rezultāti (6.attēls):

- **24. nedēļa:**
 - nintedaniba grupā: koriģētās vidējās izmaiņas = 0,31 (95 % TI -2,36; 2,98);
 - placebo grupā: koriģētās vidējās izmaiņas = -0,89 (95 % TI -4,61; 2,82);
 - prognozētā FVC % atšķirība 1,21 (95 % TI -3,40; 5,81) par labu nintedanibam.
- **52. nedēļa:**
 - randomizētajā nintedaniba grupā: koriģētās vidējās izmaiņas = 0,79 (95 % TI -2,95; 4,53);
 - randomizētajā placebo grupā: koriģētās vidējās izmaiņas = -0,98 (95 % TI -6,26; 4,30).

Pediatriem tika konstatēta izteikta atbildes reakcijas uz nintedanibu terapiju variabilitāte attiecībā uz prognozētā FVC % mērķa kritēriju un vairākiem citiem pētnieciskajiem efektivitātes mērķa kritērijiem.

6. attēls. Prognozētā FVC % koriģētās vidējās (SE) absolūtās izmaiņas 52 nedēļu laikā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli – ārstēto kopā*



* Pēc 24 nedēļu ārstēšanas visi pacienti saņēma nintedanibu pētījuma atklātajā daļā.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur nintedanibu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās IPF indikācijai.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur nintedanibu pediatrikajā populācijā vecumā līdz 6 gadiem fibrozējošu ILD indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Nintedanibs sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 2-4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas mīksto želatīna kapsulu veidā kopā ar uzturu (diapazons: 0,5-8 st.). Veseliem brīvprātīgajiem 100 mg devas absolūtā biopieejamība bija 4,69 % (90 % TI: 3,615-6,078). Uzsūkšanos un biopieejamību samazina transportolbaltumvielu ietekme un būtisks pirmā loka metabolisms. Nintedaniba iedarbība palielinājās proporcionāli devai, lietojot devas 50-450 mg diapazonā vienu reizi dienā un 150-300 mg diapazonā divas reizes dienā. Līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta vēlākais vienas nedēļas laikā pēc lietošanas uzsākšanas.

Pēc uztura uzņemšanas nintedaniba iedarbība palielinājās aptuveni par 20 % salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā (TI: 95,3-152,5 %) un uzsūkšanās aizkavējās (t_{max} mediāna tukšā dūšā: 2,00 st.; kopā ar uzturu: 3,98 st.).

In vitro pētījumā līdz 15 minūtēm ilga nintedaniba kapsulu sajaukšana ar nelielu daudzumu ābolu biezeņa vai šokolādes pudiņa neietekmēja farmaceitisko kvalitāti. Palielinoties kapsulu saskares

laikam ar mīksto pārtiku, novēroja kapsulu piebriešanu un deformāciju, ko izraisīja ūdens uzkrāšanās kapsulas želatīna apvalkā. Tāpēc nav sagaidāms, ka kapsulu lietošana kopā ar mīkstu pārtiku izmainīs klīnisko iedarbību, ja tās lieto nekavējoties.

Nintedaniba vienas devas relatīvās biopieejamības pētījumā veseliem pieaugušiem vīriešiem, lietojot vienu 100 mg mīksto želatīna kapsulu vai četras 25 mg mīkstās želatīna kapsulas, biopieejamība abos ārstēšanas veidos bija līdzīga.

Izkliede

Nintedanibam ir vismaz bifāziska dispoziācijas kinētika. Pēc intravenozas infūzijas konstatēja lielu izkļedes tilpumu (V_{ss} : 1 050 l, 45,0 % gCV).

In vitro nintedanibs izteikti saistās ar cilvēku plazmas olbaltumvielām – saistītā frakcija ir 97,8 %. Seruma albumīns tiek uzskatīts par galveno saistošo olbaltumvielu. Nintedanibs galvenokārt izplatās plazmā, asins un plazmas attiecība 0,869.

Biotransformācija

Galvenā nintedaniba metabolisma reakcija ir esterāžu nodrošinātā hidrolītiskā sašķelšanās, kuras rezultātā rodas brīvās skābes grupa BIBF 1202. Pēc tam BIBF 1202 glikuronizē uridīna 5'-difosfo-glikuronoziltrasferāzes (UGT) enzīmi, proti, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 un UGT 1A10, līdz BIBF 1202 glikuronīdam.

Tikai nelielu nintedaniba biotransformācijas daļu nodrošina CYP ceļi, kuros vissvarīgākā loma ir CYP 3A4 enzīmam. ADME pētījumā cilvēkiem galveno no CYP atkarīgo metabolītu plazmā nekonstatēja. *In vitro* no CYP atkarīgais metabolisms veidoja aptuveni 5 % salīdzinājumā ar 25 %, ko nodrošināja estera sašķelšanās. Preklīniskajos pētījumos nintedanibs, BIBF 1202 un BIBF 1202 glikuronīds arī neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus. Tāpēc nintedaniba un CYP substrātu, CYP inhibitoru vai CYP induktoru zāļu savstarpējā mijiedarbība nav sagaidāma.

Eliminācija

Kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas infūzijas bija augsts (CL: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Neizmainītas aktīvās vielas izdalīšanās ar urīnu 48 stundu laikā bija aptuveni 0,05 % no devas (31,5 % gCV) pēc iekšķīgas lietošanas un aptuveni 1,4 % no devas (24,2 % gCV) pēc intravenozas lietošanas; renālais klīrenss bija 20 ml/min (32,6 % gCV). Galvenais ar zālēm saistītās radioaktivitātes eliminācijas ceļš pēc [14 C] nintedaniba iekšķīgas lietošanas bija izdalīšanās ar fecēm/žulti (93,4 % no devas, 2,61 % gCV). Renālās ekskrecijas īpatsvars kopējā klīrensā bija zems (0,649 % no devas, 26,3 % gCV). Deva tika uzskatīta par pilnībā atgūtu (virs 90 %) 4 dienu laikā pēc devas lietošanas. Nintedaniba terminālais eliminācijas pusperiods bija no 10 līdz 15 stundām (gCV % aptuveni 50 %).

Linearitāte/nelinearitāte

Nintedaniba farmakokinētika (FK) uzskatāma par lineāru attiecībā pret laiku (t.i., vienreizējas devas datus var ekstrapolēt uz vairāku devu datiem). Akumulācija pēc vairāku devu lietošanas bija 1,04 reizes C_{max} un 1,38 reizes – AUC_t . Nintedaniba minimālā koncentrācija saglabājās stabila ilgāk nekā vienu gadu.

Transportēšana

Nintedanibs ir P-gp substrāts. Informāciju par nintedaniba iespējamo mijiedarbību ar šo transportvielu skatīt 4.5. apakšpunktā. Pierādījumi liecina, ka nintedanibs nav OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 vai MRP-2 substrāts vai inhibitors *in vitro*. Nintedanibs nav arī BCRP substrāts. *In vitro* novēroja tikai vāju OCT-1, BCRP un P-gp inhibēšanas spēju, kas nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Tas pats attiecas uz nintedaniba spēju darboties kā OCT-1 substrātam.

Populācijas farmakokinētikas analīze īpašām pacientu grupām

Nintedanība farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas veseliem brīvprātīgajiem, pacientiem ar IPF, pacientiem ar citām hroniskām fibrozējošām ILD ar progresējošu fenotipu, pacientiem ar SSc-ILD un onkoloģiskiem pacientiem. Pamatojoties uz populācijas FK (PopFK) analīzes un aprakstošo pētījumu rezultātiem pacientiem ar IPF un nesīkšūnu plaušu vēzi (NŠPV) (N = 1 191), nintedanība iedarbību neietekmē dzimums (koriģēts pret ķermeņa masu), viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aprēķināti pēc kreatinīna klīrensa), alkohola lietošana vai P-gp genotips.

PopFK analīzēs tika konstatēta vidēji izteikta vecuma, ķermeņa masas un rases ietekme uz nintedanība iedarbību (skatīt turpmāk). Ņemot vērā izteikto individuālo iedarbības mainību, novērotā mērenā ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums

Palielinoties vecumam, nintedanība iedarbība palielinājās lineāri. $AUC_{\tau,ss}$ samazinājās par 16 % 45 gadus vecam pacientam un palielinājās par 13 % 76 gadus vecam pacientam salīdzinājumā ar pacientu ar vecumu mediānu 62 gadi. Analīzē ietvertais vecuma diapazons bija no 29 līdz 85 gadiem; aptuveni 5 % populācijas bija vecāka par 75 gadiem. Pamatojoties uz PopFK modeli, ≥ 75 gadus veciem pacientiem novēroja par 20-25 % lielāku nintedanība iedarbību salīdzinājumā ar pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz pētījuma InPedILD (1199-0337) farmakokinētikas datu analīzi, nintedanība iekšķīga lietošana atbilstoši dozēšanas algoritmam pēc ķermeņa masas izraisīja tādu iedarbības diapazonu, kas atbilda pieaugušajiem pacientiem novērotajam iedarbības diapazonam. Konstatētā ģeometriskā vidējā $AUC_{\tau,ss}$ (ģeometriskais variācijas koeficients) iedarbība bija 175 ng/ml·h (85,1 %) un 167 ng/ml·h (83,6 %) attiecīgi 10 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem un 23 pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Pētījuma InPedILD zāļu iedarbības un atbildes reakcijas datu analīze liecināja par Emax modelim līdzīgu saistību starp iedarbību un prognozēto FVC %, kā arī FVC Z-skalas rādītāju, ko apstiprināja pieaugušajiem iegūtie dati. Attiecībā uz prognozēto FVC % EC_{50} bija 4,4 ng/ml (relatīvā standartklūda: 28,6 %), bet attiecībā uz FVC Z-skalas rādītāju EC_{50} bija 5,0 ng/ml (relatīvā standartklūda: 75,3 %).

Nintedanibs nav pētīts bērniem un pusaudžiem ar aknu darbības traucējumiem.

Bērniem un pusaudžiem ar fibrozējošu ILD un viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A* klase) populācijas farmakokinētikas modelēšana liecina, ka ieteicamā devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu) radītu iedarbību, kas atbilst nintedanība iedarbībai pieaugušiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A* klase), lietojot attiecīgo ieteicamo samazināto devu.

Ķermeņa masa

Starpt ķermeņa masu un nintedanība iedarbību novēroja apgrieztu korelāciju. $AUC_{\tau,ss}$ palielinājās par 25 % 50 kg smagam pacientam (5. procentīle) un samazinājās par 19 % 100 kg smagam pacientam (95. procentīle) salīdzinājumā ar pacientu ar ķermeņa masas mediānu 71,5 kg.

Rase

Populācijas vidējā nintedanība iedarbība bija par 33-50 % augstāka ķīniešiem, taivāniešiem un indiešiem un par 16 % augstāka japāņiem, bet par 16-22 % zemāka korejiešiem salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem (koriģēts pret ķermeņa masu). Dati par melnās rases pārstāvjiem bija ļoti ierobežoti, bet to diapazons atbilda baltās rases pārstāvju diapazonam.

Aknu darbības traucējumi

Speciālā vienreizējas devas I fāzes pētījumā un salīdzinājumā ar veselām personām nintedanība iedarbība brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, pamatojoties uz $C_{\max}$ un AUC, bija 2,2 reizes lielāka (*Child Pugh A*; 90 % TI attiecīgi $C_{\max}$ 1,3-3,7 un AUC 1,2-3,8). Brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh B*) iedarbība salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem bija 7,6 reizes lielāka, pamatojoties uz $C_{\max}$ (90 % TI 4,4-13,2), un 8,7 reizes lielāka (90 % TI 5,7-13,1), pamatojoties uz AUC. Personas ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C*) nav pētītas.

Vienlaicīga lietošana ar pirfenidonu

Nintedanība un pirfenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar IPF. 1. grupa saņēma vienreizēju nintedanību 150 mg devu pirms un pēc pirfenidona devas titrēšanas līdz 801 mg trīs reizes dienā līdzsvara koncentrācijas apstākļos (N = 20 ārstēti pacienti). 2. grupa saņēma 801 mg pirfenidona trīs reizes dienā līdzsvara koncentrācijas apstākļos, un pacientiem noteica FK profilu pirms vienlaicīgas ārstēšanas ar nintedanību 150 mg divas reizes dienā un pēc vismaz 7 dienas ilgās šādas ārstēšanas (N = 17 ārstēti pacienti).

1. grupā nintedanība $C_{\max}$ un AUC_{0-tz} koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90 % ticamības intervāls (TI)) bija attiecīgi 93 % (57 %-151 %) un 96 % (70 %-131 %) (n = 12 intraindividūlai salīdzināšanai). 2. grupā pirfenidona $C_{\max,ss}$ un $AUC_{\tau,ss}$ koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90 % TI) bija attiecīgi 97 % (86 %-110 %) un 95 % (86 %-106 %) (n = 12 intraindividūlai salīdzināšanai).

Pamatojoties uz šiem rezultātiem, nav pierādījumu par nozīmīgu farmakokinētisku zāļu savstarpējo mijiedarbību kombinētas nintedanība un pirfenidona terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar bosentānu

Nintedanība un bosentāna vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem. Personas saņēma vienreizēju 150 mg nintedanību devu pirms un pēc vairākkārtējām 125 mg bosentāna devām divas reizes dienā līdzsvara koncentrācijas apstākļos. Nintedanība koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90 % ticamības intervāls (TI)) bija 103 % (86 %-124 %) un 99 % (91 %-107 %) attiecīgi $C_{\max}$ un AUC_{0-tz} , (n = 13), liecinot, ka vienlaicīga nintedanība un bosentāna lietošana neietekmē nintedanība farmakokinētiku.

Vienlaicīga lietošana ar perorāliem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem

Speciālā farmakokinētikas pētījumā pacientes ar SSc-ILD saņēma vienreizēju etinilestradiola 30 µg un levonorgestrela 150 µg devas kombinācijas pirms un pēc nintedanība 150 mg devas lietošanas divas reizes dienā vismaz 10 dienas. Koriģētie ģeometriskie vidējie rādītāji (90 % ticamības intervāls (TI)) bija 117 % (108 %-127 %; $C_{\max}$) un 101 % (93 %-111 %; AUC_{0-tz}) attiecīgi etinilestradiolam un 101 % (90 %-113 %; $C_{\max}$) un 96 % (91 %-102 %; AUC_{0-tz}) levonorgestrelam (n = 15), liecinot, ka vienlaicīga nintedanība lietošana nozīmīgi neietekmēja etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību plazmā.

Iedarbības-atbildes reakcijas attiecība

Iedarbības-atbildes reakcijas analīzes pacientiem ar IPF un citām hroniskām fibrozējošāmILD ar progresējošu fenotipu liecināja par vāju saistību starp nintedanība iedarbību plazmā un ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos. Faktiskā lietotā deva varētu būt labāks jebkādas smaguma pakāpes caurejas riska prognostiskais rādītājs, pat ja nevar izslēgt iedarbību plazmā kā risku noteicošo faktoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Informāciju par zāļu iedarbības un atbildes reakcijas analīzi pediatriškai populācijai skatiet sadaļā “Pediatriškai populācija”.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksikoloģija

Vienreizējas devas toksicitātes pētījumi ar žurkām un pelēm liecināja par zemu nintedaniba akūto toksicitāti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar juvenīlām žurkām novēroja neatgriezeniskas emaljas un dentīna izmaiņas nepārtraukti ātri augošajos priekšzobos, bet ne mazajos vai lielajos dzerokļos. Turklāt novēroja epifizeālo augšanas plātnīšu sabiezēšanos kaulu augšanas fāzēs, un šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc lietošanas pārtraukšanas. Šīs izmaiņas piemīt arī citiem VEGFR-2 inhibitoriem, un tās var uzskatīt par zāļu grupas iedarbību.

Toksicitātes pētījumos ar negraudējiem novēroja caureju un vemšanu kopā ar samazinātu uztura uzņemšanu un ķermeņa masas zaudēšanu.

Pierādījumi par aknu enzīmu paaugstināšanos žurkām, suņiem un makaku sugas pērtiķiem nav iegūti. Nelielu aknu enzīmu paaugstināšanos, kas nebija saistīta ar tādām smagām nevēlamām blakusparādībām kā caureja, novēroja tikai rēzus pērtiķiem.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti

Žurkām embriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja pie iedarbības līmeņa, kas bija mazāks par iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot MIDC 150 mg divas reizes dienā. Subterapeitiskā iedarbības līmenī novēroja arī ietekmi uz aksiālā skeleta un lielo artēriju attīstību.

Trušiembriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja, ja iedarbība bija aptuveni 3 reizes lielāka nekā iedarbība, lietojot MIDC, bet neviennozīmīgu ietekmi uz aksiālā skeleta un sirds embriofetālo attīstību novēroja jau tad, kad iedarbība bija mazāka par iedarbību, lietojot MIDC 150 mg divas reizes dienā.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām ietekmi uz prenatālo un postnatālo attīstību novēroja, ja iedarbība bija mazāka par iedarbību, lietojot par MIDC mazāku devu.

Žurku tēviņu fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības līdz implantācijai pētījumā nekonstatēja ietekmi uz tēviņu reproduktīvo sistēmu un tēviņu fertilitāti.

Žurkām neliels radioaktīvi iezīmēta nintedaniba un/vai tā metabolītu daudzums izdalījās pienā ($\leq 0,5$ % no lietotās devas).

2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām netika iegūti pierādījumi par nintedaniba kancerogēnu iedarbību.

Genotoksicitātes pētījumos nekonstatēja nintedaniba mutagēnu iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vidējas virknes triglicerīdi
Lauroil makrogolglicerīdi
Sojas lecītīns (E322)

Kapsulas apvalks

Želatīns
Glicerīns (E422)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Melnā uzdrukāta tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Amonija hidroksīds
Propilēnglikols (E1520)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija dozējamu vienību blisteri, kas satur 30×1 un 60×1 mīkstās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja notiek saskare ar kapsulas saturu, nekavējoties jāmazgā rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Nintedanib Viartis 100 mg mīkstās kapsulas

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

Nintedanib Viatris 150 mg mīkstās kapsulas

EU/1/25/1959/003

EU/1/25/1959/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Viatris 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 100 mg nintedaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstās kapsulas

30 × 1 mīkstā kapsula

60 × 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nintedanib Viartis 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Dozējamu vienību blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Viatris 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Viatris 150 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 150 mg nintedaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstās kapsulas

30 × 1 mīkstā kapsula

60 × 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nintedanib Viartis 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Dozējamu vienību blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nintedanib Viatris 150 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Nintedanib Viatris 100 mg mīkstās kapsulas

Nintedanib Viatris 150 mg mīkstās kapsulas

nintedanibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nintedanib Viatris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nintedanib Viatris lietošanas
3. Kā lietot Nintedanib Viatris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nintedanib Viatris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nintedanib Viatris un kādam nolūkam to lieto

Nintedanib Viatris satur aktīvo vielu nintedanibu – zāles, kas pieder tirozīna kināzes inhibitoru zāļu grupai, un to lieto tālāk norādīto slimību ārstēšanai.

Idiopātiska plaušu fibroze (IPF) pieaugušajiem

IPF ir slimība, kuras gadījumā plaušu audi sabiezē, kļūst neelastīgi un laika gaitā sarētojas. Sarētojuma dēļ mazinās plaušu spēja pārnest skābekli uz asinīm un kļūst grūtāk dziļi elpot. Nintedanib Viatris palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu pieaugušajiem

Bez IPF sastopamas arī citas slimības, kuru gadījumā plaušu audi sabiezē, kļūst neelastīgi un laika gaitā sarētojas (plaušu fibroze), un šīs izmaiņas turpina pasliktināties (progresējošs fenotips). Šādu slimību piemēri ir hipersensitīvs pneimonīts, autoimūnas ILD (piemēram, ar reimatoīdo artrītu saistīta ILD), idiopātiska nespecifiska intersticiāla pneimonija, neklasificēta idiopātiska intersticiāla pneimonija un citas ILD. Nintedanib Viatris palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

Klīniski nozīmīgas, progresējošas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem

Plaušu fibroze var rasties pacientiem ar bērnu intersticiālo plaušu slimību (chILD). Šādā gadījumā bērnu un pusaudžu plaušu audi laika gaitā sabiezē, kļūst stīvi un rētaini. Nintedanib Viatris palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

Ar sistēmisko sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD) pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma

Sistēmiskā skleroze (*systemic sclerosis*, SSc), zināma arī kā sklerodermija (un juvenila sistēmas skleroze bērniem un pusaudžiem), ir reta hroniska autoimūna slimība, kas skar saistaudus daudzās organisma daļās. SSc izraisa ādas un citu iekšējo orgānu, piemēram, plaušu, fibrozi (rētošanos un elastības samazināšanos). Ja fibroze skar plaušas, to sauc par intersticiālu plaušu slimību (ILD), un, līdz ar to, šo slimību sauc par SSc-ILD. Plaušu fibroze samazina spēju pārnest skābekli asinsritē un

samazina elpošanas apjomu. Nintedanib Viatris palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Nintedanib Viatris lietošanas

Nelietojiet Nintedanib Viatris šādos gadījumos:

- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jums ir alerģija pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nintedanib Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi vai palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā;
- ja Jums ir vai ir bijuši ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenprokumonu vai heparīnu), lai novērstu asins recekļu veidošanos;
- ja Jūs lietojat pifrenidonu, jo tas var paaugstināt caurejas, sliktas dūšas, vemšanas un aknu darbības traucējumu risku;
- ja Jums ir vai ir bijuši sirds darbības traucējumi (piemēram, sirdslēkme);
- ja Jums nesen ir veikta ķirurģiska operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc parasti, ja Jums paredzēta ķirurģiska operācija, ārstēšanu ar Nintedanib Viatris uz laiku pārtrauks. Ārsts izlems, kad atsākt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir patoloģiski augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija);
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienā.

Nemot vērā šo informāciju, ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Ārsts šo analīžu rezultātus apspriedīs ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Nintedanib Viatris.

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums sākas caureja. Caureju ir svarīgi ārstēt agrīni (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša (nelabums);
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšs vai brūns (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, vieglāk nekā parasti rodas asiņošana vai asinsizplūdumi vai jūtaties noguris. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sienas muskulatūras sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par cauruma izveidošanos zarnas sienā (kuņģa un zarnu trakta perforāciju). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijusi peptiska čūla vai divertikuloze, vai vienlaicīgi lietojat pretiekaisuma līdzekļus (NPL) (lieto, lai mazinātu sāpes un pietūkumu) vai steroīdus (lieto pret iekaisumu un alerģiju), jo tie var paaugstināt šo risku;
- ja Jums ir šādu simptomu kombinācija: stipras sāpes vai krampjveidīgas sāpes vēderā, sarkanās asinis izkārnījumos vai caureja, jo tie var būt zarnu iekaisuma, ko izraisījusi nepietiekama asins piegāde, simptomi;
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta ekstremitātē, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā no vēnām (asinsvada veids);
- ja Jums ir spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī, parasti ķermeņa kreisajā pusē, sāpes kaklā, žoklī, plecā vai augšdelmā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja Jums ir jebkāda liela asiņošana;

- ja Jums rodas zilumi, asiņošana, drudzis, nogurums un apjukums. Tas var liecināt par asinsvadu bojājumiem, ko sauc par trombotisku mikroangiopātiju (TMA);
- ja Jums rodas tādi simptomi, kā, piemēram, galvassāpes, redzes traucējumi, apjukums, krampji vai citi neiroloģiski traucējumi, piemēram, nespēks rokā vai kājā, ar augstu asinsspiedienu vai bez tā. Šīs pazīmes var liecināt par galvas smadzeņu slimību, ko sauc par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES).

Bērni un pusaudži

Nintedanib Viatris nedrīkst lietot bērni vecumā līdz 6 gadiem.

Šo zāļu lietošanas laikā ārsts var veikt regulārus zobu izmeklējumus vismaz reizi 6 mēnešos, līdz ir beigusies zobu attīstība, un reizi gadā uzraudzīt (kaulu attēldiagnostikas izmeklējums) Jūsu augšanu.

Citas zāles un Nintedanib Viatris

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu valsts preparātiem un bezrecepšu zālēm.

Nintedanib Viatris var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Nintedaniba līmeni asinīs un, līdz ar to, blakusparādību risku var paaugstināt, piemēram, šādas zāles (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"):

- zāles, kuras lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (ketokonazols);
- zāles, kuras lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai (eritromicīns);
- zāles, kuras ietekmē imūno sistēmu (ciklosporīns).

Nintedaniba līmeni asinīs un, līdz ar to, Nintedanib Viatris efektivitāti var pazemināt, piemēram, šādas zāles:

- antibiotiskais līdzeklis, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (rifampicīns);
- zāles epilepsijas ārstēšanai (karbamazepīns, fenitoīns);
- augu valsts preparāts depresijas ārstēšanai (asinszāle).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam un izraisīt iedzimtus defektus.

Pirms Nintedanib Viatris terapijas uzsākšanas Jums jāveic grūtniecības tests, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, uzsākot Nintedanib Viatris lietošanu, Nintedanib Viatris lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām ir jāizmanto augsti efektīva kontracepcijas metode, lai novērstu grūtniecību.
- Vispiemērotākās kontracepcijas metodes Jums ir jāpārrunā ar savu ārstu.
- Vemšana un/vai caureja, kā arī citi kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi var ietekmēt iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, uzsūkšanos un var samazināt to efektivitāti. Tāpēc, ja Jums rodas kāds no šiem traucējumiem, konsultējieties ar ārstu par citas, piemērotākas kontracepcijas metodes lietošanu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Nintedanib Viatris Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Nintedanib Viatris lietošanas laikā, jo ir iespējams kaitējuma risks ar krūti barotam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nintedanib Viatris var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja Jums ir slikta dūša.

Nintedanib Viatris satur sojas lecitīnu

Ja Jums ir alerģija pret soju vai zemesriekstiem, nelietojiet šīs zāles (skatīt 2. punkta sadaļu “Nelietojiet Nintedanib Viatris šādos gadījumos”).

3. Kā lietot Nintedanib Viatris

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietojiet kapsulas divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā, piemēram, vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā. Tas nodrošina stabilu nintedaniba līmeņa uzturēšanu asinīs. Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, un nekošļājiet kapsulas. Kapsulas ieteicams lietot kopā ar uzturu, t.i., ēšanas laikā vai tieši pirms vai pēc ēšanas. Neatveriet vai nesasmalciniet kapsulu (skatīt 5. punkta sadaļu “Kā uzglabāt Nintedanib Viatris”). Lai atvieglotu norīšanu, Jūs varat lietot kapsulas kopā ar nelielu daudzumu (vienu tējkaroti) auksta vai istabas temperatūras mīksta ēdiena, piemēram, ar ābolu mērci vai šokolādes pudīņu. Nekavējoties norijiet kapsulu un nekošļājiet to, lai tā nesadalītos.

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir viena 100 mg kapsula vai viena 150 mg kapsula divas reizes dienā (kopā 200 mg vai 300 mg dienā).

Nelietojiet vairāk par ieteicamo devu – 200 mg vai 300 mg dienā.

Ja Jūs nepanesat ieteicamo devu (iespējamās blakusparādības skatīt 4. punktā), ārsts var samazināt Nintedanib Viatris dienas devu vai ieteikt Jums pārtraukt Nintedanib Viatris lietošanu. Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu patstāvīgi, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

Pastāstiet ārstam, ja jebkurā ārstēšanas laikā pacienta ķermeņa masa ir mazāka par 13,5 kg.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

Ārsts noteiks pareizo devu. Ārsts var pielāgot devu ārstēšanas laikā.

Ja Jūs nepanesat ieteicamo dienā lietojamo Nintedanib Viatris kapsulu devu (skatīt 4. punktā minētās iespējamās blakusparādības), ārsts var samazināt Nintedanib Viatris dienas devu.

Nesamaziniet devu vai nepārtrauciet ārstēšanu patstāvīgi, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Nintedaniba kapsulu deva bērniem un pusaudžiem atkarībā no ķermeņa masas

Ķermeņa masas diapazons kilogramos (kg)	Nintedaniba deva miligramos (mg)
13,5-22,9 kg	50 mg (divas 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā
23,0-33,4 kg	75 mg (trīs 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā
33,5-57,4 kg	100 mg (viena 100 mg kapsula vai četras 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā
57,5 kg un vairāk	150 mg (viena 150 mg kapsula vai sešas 25 mg [#] kapsulas) divas reizes dienā

[#]Nintedanib Viatris ir pieejams 100 mg un 150 mg mīkstajās kapsulās. Tādējādi Nintedanib Viatris nav iespējams lietot pediatriem pacientiem, kuriem nepieciešama deva, kas ir mazāka par pilno

100 mg devu. Ja ir nepieciešama alternatīva deva, jālieto citi nintedaniba zāļu produkti ar atbilstošu devu.

Ja esat lietojis Nintedanib Viatris vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Nintedanib Viatris

Nelietojiet divas kapsulas kopā, ja esat aizmirsis(-usi) lietot iepriekšējo devu. Lietojiet nākamo Nintedanib Viatris devu nākamajā iepļānotajā reizē saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Nintedanib Viatris

Nepārtrauciet lietot Nintedanib Viatris, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Šīs zāles ir svarīgi lietot katru dienu, kamēr ārsts tās Jums ir izrakstījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums jāpievērš īpaša uzmanība, ja ārstēšanas laikā ar Nintedanib Viatris Jums rodas šādas blakusparādības:

caureja (*ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*):

caureja var izraisīt organisma atūdeņošanos – šķidruma un svarīgu sāļu (elektrolītu, piemēram, nātrijs un kālijs) zudumu organismā. Novērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc iespējas ātrāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu.

Šo zāļu lietošanas laikā novērotas šādas citas blakusparādības.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības.

Idiopātiska plaušu fibroze (IPF)

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- asiņošana;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- dzelte, t.i., dzeltenīga ādas un acu baltumu krāsa, ko izraisījis augsts bilirubīna līmenis;
- nieze;
- sirdslēkme;

- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sieniņā (aneirismas un artēriju disekcijas);
- galvas smadzeņu slimība ar tādiem simptomiem, kā, piemēram, galvassāpes, redzes traucējumi, apjukums, krampji vai citi neiroloģiski traucējumi, piemēram, nespēks rokā vai kājā, ar augstu asinsspiedienu vai bez tā (mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms).

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ķermeņa masas samazināšanās;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- asiņošana;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- dzelte, t.i., dzeltenīga ādas un acu baltumu krāsa, ko izraisis augsts bilirubīna līmenis;
- nieze;
- sirdslēkme;
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sieniņā (aneirismas un artēriju disekcijas);
- galvas smadzeņu slimība ar tādiem simptomiem, kā, piemēram, galvassāpes, redzes traucējumi, apjukums, krampji vai citi neiroloģiski traucējumi, piemēram, nespēks rokā vai kājā, ar augstu asinsspiedienu vai bez tā (mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms).

Ar sistēmisko sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);

- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- resnās zarnas iekaisums;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- nieru mazspēja;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- izsitumi;
- nieze.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirdslēkme;
- pankreatīts;
- dzelte, t.i., dzeltenīga ādas un acu baltumu krāsa, ko izraisis augsts bilirubīna līmenis;
- asinsvada sienas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirisma un artēriju disekcijas);
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija);
- galvas smadzeņu slimība ar tādiem simptomiem, kā, piemēram, galvassāpes, redzes traucējumi, apjukums, krampji vai citi neiroloģiski traucējumi, piemēram, nespēks rokā vai kājā, ar augstu asinsspiedienu vai bez tā (mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms).

Fibrozojošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) bērniem un pusaudžiem

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem bija līdzīgas blakusparādībām pieaugušajiem.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nintedanib Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris, kurā ir kapsulas, ir atvērts vai kapsula ir bojāta. Ja Jūs saskaraties ar kapsulas saturu, nekavējoties nomazgājiet rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 3. punktu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nintedanib Viatris satur

- Aktīvā viela ir nintedanibs.
Katra Nintedanib Viatris 100 mg mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 100 mg nintedaniba.
Katra Nintedanib Viatris 150 mg mīkstā kapsula satur nintedaniba esilātu, kas atbilst 150 mg nintedaniba.
- Citas sastāvdaļas ir
Kapsulas saturs: vidējas virknes triglicerīdi, lauroil makrogolglicerīdi un sojas lecīns (E322).
Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns (E422), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
Melnā uzdrukata tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), amonija hidroksīds un propilēnglikols (E1520).

Nintedanib Viatris ārējais izskats un iepakojums

Nintedanib Viatris 100 mg mīkstās kapsulas ir persiku krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstās želatīna kapsulas ar uzdrukātu uzrakstu “JF1” un aptuveni 16 mm × 6 mm lielas.

Nintedanib Viatris 150 mg mīkstās kapsulas ir brūnas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstās želatīna kapsulas ar uzdrukātu uzrakstu “JF2” un aptuveni 18 mm × 7 mm lielas.

Nintedanib Viatris ir pieejams dozējamu vienību blisteros, kas satur 30 × 1 vai 60 × 1 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Lietuva
Viatri 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

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

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

Latvija
Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.