

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Nintedanib Viatris 100 mg kapsuli rotob
Nintedanib Viatris 150 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Nintedanib Viatris 100 mg kapsuli rotob

Kull kapsula ratba fiha nintedanib esilate ekwivalenti għal 100 mg ta' nintedanib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba ta' 100 mg fiha 1.2 mg ta' soya lecithin.

Nintedanib Viatris 150 mg kapsuli rotob

Kull kapsula ratba fiha nintedanib esilate ekwivalenti għal 150 mg ta' nintedanib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba ta' 150 mg fiha 1.8 mg ta' soya lecithin.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba (kapsula).

Nintedanib Viatris 100 mg kapsuli rotob

Nintedanib Viatris 100 mg kapsuli rotob huma kapsuli magħmulin minn ġelatina ratba ta' kulur il-hawh, opaki, oblungi, stampati b'"JF1", u madwar 16 mm × 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg kapsuli rotob

Nintedanib Viatris 150 mg kapsuli rotob huma kapsuli magħmulin minn ġelatina ratba ta' kulur kannella, opaki, oblungi, stampati b'"JF2", u madwar 18 mm × 7 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nintedanib Viatris huwa indikat fl-adulti għat-trattament tal-fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis).

Nintedanib Viatris huwa indikat ukoll fl-adulti għat-trattament ta' mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv (ara sezzjoni 5.1).

Nintedanib Viatris huwa indikat fit-tfal u fl-adolesxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena għat-trattament ta' mard klinikament sinifikanti u progressiv tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi (ara sezzjoni 4.2 u 5.1).

Nintedanib Viatris huwa indikat fl-adulti, adolesxenti u tfal b'età minn 6 snin 'il fuq għat-trattament ta' marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti: It-trattament għandu jinbada minn tobbja esperjenzati fl-immaniġġjar ta' mard li għalihom huwa approvat nintedanib.

Pazjenti pedjatriċi: It-trattament għandu jinbada biss wara l-involvement ta' tim multidixxiplinarju (tobba, radijoġisti, patologi) b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrożi.

Požoloġija

Adulti

- Fibrożi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)
- Mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrożi b'fenotip progressiv
- Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerożi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease)

Id-doża rakkomandata hi ta' 150 mg nintedanib darbtejn kuljum mogħtija b'intervall ta' madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin. Id-doża ta' 100 mg darbtejn kuljum hi rakkomandata biss biex tintuża f'pazjenti li ma jittollerawx id-doża ta' 150 mg darbtejn kuljum.

Jekk tinqabeż doża, l-ġhoti għandu jitkompla fil-hin skedat li jmiss bid-doża rakkomandata. Jekk tinqabeż doża, il-pazjent m'għandux jiehu doża addizzjonali. M'għandhiex tingħata doża akbar mid-doża massima rakkomandata kuljum ta' 300 mg.

Aġġustamenti fid-doża

Minbarra t-trattament sintomatiku jekk applikabbli, l-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi ta' nintedanib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) jista' jinkludi t-tnaqqis tad-doża u t-twaqqif temporanju sakemm ir-reazzjoni avversa speċifika tkun ittaffiet għal livelli li jippermettu l-kontinwazzjoni tat-terapija. It-trattament b'nintedanib jista' jitkompla b'doża shiħa (150 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti) jew doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti). Jekk pazjent adult ma jittollerax 100 mg darbtejn kuljum, it-trattament b'nintedanib għandu jitwaqqaf.

Jekk id-dijarea, dardir u/jew rimettar jippersistu minkejja kura ta' appoġġ xierqa (inkluża terapija kontra r-rimettar), jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-trattament. It-trattament jista' jitkompla jew jinbada mill-ġdid b'doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti) jew b'doża shiħa (150 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti). F'każ ta' dijarea, dardir u/jew rimettar severi u li jippersistu minkejja trattament sintomatiku, it-terapija b'nintedanib għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' interruzzjonijiet minhabba żidiet f'aspartate aminotransferase (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) ta' $> 3 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal), meta t-transaminases jerġgħu lura għall-valuri tal-linja bażi, it-trattament b'nintedanib jista' jinbada mill-ġdid b'doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti) li wara tista' tiġi miżjuda għad-doża shiħa (150 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi għat-tnaqqis tad-doża għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni pedjatrika, ara t-Tabella 1.

Tfal u adolexxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena

- *Trattament ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) klinikament sinifikanti, progressiv li jikkawża fibrozi*
- *Trattament ta' marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease)*

It-tkabbir għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari, u l-evalwazzjoni tal-bidla fil-panċi tat-tkabbir tal-epifisi permezz ta' immaġni tal-ghadam ta' kull sena hija rakkomandata f'pazjenti b'epifisi miftuħ. Għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni tat-trattament f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali ta' indeboliment tat-tkabbir jew bidliet fil-panċi tat-tkabbir tal-epifisi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Għandu jsir eżami dentali orali regolarment mill-inqas kull 6 xhur sakemm l-iżvilupp tad-dentatura jitlesta (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Id-doża rakkomandata ta' nintedanib għal pazjenti pedjatriċi b'età minn 6 snin sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-pazjent u tingħata darbtejn kuljum, madwar 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin (ara Tabella 1). Id-doża għandha tiġi aġġustata skont il-piż hekk kif it-trattament javvanza.

Tabella 1: Doża ta' nintedanib u rakkomandazzjoni għal doża mnaqqsa f'milligrammi (mg) skont il-piż tal-ġisem f'kilogrammi (kg) għal pazjenti pedjatriċi b'età minn 6 snin sa 17-il sena

Firxa tal-piż	Doża ta' Nintedanib	Doża mnaqqsa ta' Nintedanib*
13.5** – 22.9 kg	50 mg (żewġ kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum	25 mg [#] (kapsula waħda ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum
23.0 - 33.4 kg	75 mg (tliet kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum	50 mg (żewġ kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum
33.5 – 57.4 kg	100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew erba' kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum	75 mg (tliet kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum
57.5 kg u aktar	150 mg (kapsula waħda ta' 150 mg jew sitt kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum	100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew erba' kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum
*Doża mnaqqsa hija rakkomandata fit-tfal u l-adolexxenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh A) u għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni pedjatrika. Għal aktar informazzjoni dwar l-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina, ara hawn fuq.-		
**Piż inqas minn 13.5 kg: It-trattament għandu jiġi interrott f'każ li l-pazjent ikollu tnaqqis fil-piż għal inqas minn 13.5 kg		

[#]Nintedanib Viatrix huwa disponibbli biss bħala kapsuli rotob ta' 100 mg u 150 mg. Għalhekk, mhux possibbli li Nintedanib Viatrix jingħata lil pazjenti pedjatriċi li jehtiegu inqas minn doża shiħa ta' 100 mg. Jekk tkun mehtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħra ta' nintedanib li joffru din l-għażla.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

L-ebda differenzi globali fis-sigurtà u l-effikaċja ma ġew osservati f'pazjenti anzjani. L-ebda aġġustament *a-priori* fid-doża mhu mehtieġ f'pazjenti anzjani. Pazjenti li jkollhom ≥ 75 sena huma aktar probabbli li jkunu jehtiegu tnaqqis fid-doża biex jimmaniġġjaw l-effetti avversi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Aġġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliewi mhuwiex meħtieġ. Is-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħhija tal-krejinina ta' < 30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti adulti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A), id-doża rakkomandata ta' nintedanib hija ta' 100 mg darbtejn kuljum b'intervall ta' madwar 12-il siegħa bejniethom. F'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A), hija rakkomandata doża tal-bidu mnaqqsqa (ara tabella 1). F'pazjenti adulti u pedjatriċi b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A), għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nintedanib ma ġewx investigati f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied ikklassifikat bħala Child Pugh B u Ċ. It-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'indeboliment moderat (Child Pugh B) u sever (Child Pugh Ċ) tal-fwied b'nintedanib mhux rakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 6 snin. Għalhekk, it-trattament ta' tfal b'età ta' inqas minn 6 snin b'nintedanib mhuwiex rakkomandat. Nintedanib ma ġiex studjat f'pazjenti b'piż ta' inqas minn 13.5 kg u għalhekk, mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Nintedanib Viatris hu għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jittieħdu mal-ikel, jinbelgħu sħaħ mal-ilma, u ma jridux jintmagħdu. Il-kapsula m'għandhiex tinfetħ jew titfarrak (ara sezzjoni 6.6). Il-kapsuli ta' Nintedanib Viatris jistgħu jittieħdu ma' ammont żgħir (kuċċarina wahda) ta' ikel artab kiesaħ jew f'temperatura tal-kamra, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina taċ-ċikkulata, u għandhom jinbelgħu mhux mimgħuda immedjatament, biex jiġi żgurat li l-kapsula tibqa' intatta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Tqala (ara sezzjoni 4.6)
- Sensittività eċċessiva għal nintedanib, karawett jew sojja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1. Dan il-prodott mediċinali fih soja lecithin.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi gastro-intestinali

Dijarea

Fil-provi kliniċi, id-dijarea kienet l-aktar reazzjoni avversa gastrointestinali rrapportata b'mod frekwenti (ara sezzjoni 4.8). Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, ir-reazzjoni avversa kienet ta' intensità hafifa sa moderata u seħħet matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament.

Każijiet serji ta' dijarea li jwasslu għal deidratazzjoni u disturbi fl-elettroliti ġew irrappurtati wara t-tqegħid fis-suq. Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati malli jfegġu l-ewwel sinjali b'idratazzjoni adegwata u bi prodotti mediċinali kontra d-dijarea, eż. loperamide, u tista' tkun teħtieġ tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-trattament. It-trattament b'Nintedanib jista' jitkompla b'doża mnaqqsqa jew b'doża sħiħa (ara sezzjoni 4.2). F'każ li d-dijarea severa tippersisti minkejja t-trattament sintomatiku, it-terapija b'nintedanib għandha titwaqqaf.

Nawsja u rimettar

Nawsja u rimettar kienu reazzjonijiet avversi gastrointestinali rrappurtati b'mod frekwenti (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti bin-nawsja u r-rimettar, l-avveniment kien ta' intensità hafifa għal moderata. Fi provi kliniċi, nawsjja wasslet għat-twaqqif ta' nintedanib f'sa 2.1 % tal-pazjenti u r-rimettar wassal għat-twaqqif ta' nintedanib f'sa 1.4 % tal-pazjenti.

Jekk is-sintomi jippersistu minkejja kura ta' appoġġ xierqa (inkluż terapija antiemetika), jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament. It-trattament jista' jitkompla b'doża mnaqqsja jew b'doża shiħa (ara sezzjoni 4.2 Aġġustamenti fid-doża). F'każ li s-sintomi severi jippersistu, it-terapija b'nintedanib għandha titwaqqaf.

Funzjoni tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment moderat (Child Pugh B) jew sever (Child Pugh C) tal-fwied. Għalhekk, it-trattament b'nintedanib mhux rakkomandat f'pazjenti bħal dawn (ara sezzjoni 4.2). Fuq il-bażi ta' żieda fl-esponiment, ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi jista' jiżdied f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child Pugh A). Pazjenti adulti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A) għandhom jiġu ttrattati b'doża mnaqqsja ta' nintedanib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina ġew osservati bi trattament b'nintedanib, inklużja ħsara severa fil-fwied b'riżultat fatali. Il-maġġoranza tal-avvenimenti epatiċi jseħħu fl-ewwel tliet xhur ta' trattament. Għalhekk, il-livelli ta' transaminase tal-fwied u bilirubina għandhom jiġu investigati qabel ma jinbeda t-trattament u matul l-ewwel xahar ta' trattament b'nintedanib. Imbagħad il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari matul ix-xahrejn ta' trattament ta' wara u perjodikament wara dan, eż. matul kull żjara tal-pazjent jew kif indikat klinikament.

Żidiet fl-enzimi tal-fwied (ALT, AST, alkaline phosphatase fid-demm (ALKP), gamma-glutamyltransferase (GGT), ara sezzjoni 4.8) u l-bilirubina kienu riversibbli mat-tnaqqis jew l-interruzzjoni tad-doża fil-maġġoranza tal-każijiet. Jekk jitkeġlu żidiet fit-transaminases (AST jew ALT) ta' $> 3 \times \text{ULN}$, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-terapija b'nintedanib u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. Meta t-transaminases jergħu lura għall-valuri tal-linja bażi, it-trattament b'nintedanib jista' jitkompla bid-doża shiħa jew jiġi introdott mill-ġdid b'doża mnaqqsja li wara tista' tiġi miżjudja għad-doża shiħa (ara sezzjoni 4.2 Aġġustamenti fid-doża). Jekk kwalunkwe żieda fit-testijiet tal-fwied tkun assoċjata ma' sinjali jew sintomi kliniċi ta' ħsara fil-fwied, eż. suffejra, it-trattament b'nintedanib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Kawżi alternattivi ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied għandhom jiġu investigati.

Pazjenti adulti b'piż tal-ġisem baxx ($< 65 \text{ kg}$), pazjenti Asjatiċi u nisa, għandhom riskju ogħla ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied. L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età tal-pazjent, li jista' jirriżulta wkoll f'riskju ogħla li jiżviluppaw żidiet fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Monitoraġġ mill-qrib hu rakkomandat f'pazjenti li jkollhom dawn il-fatturi ta' riskju.

Funzjoni tal-kliewi

Każijiet ta' indeboliment/insuffiċjenza tal-kliewi, f'xi każijiet b'riżultat fatali, ġew irrappurtati bl-użu ta' nintedanib (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt it-terapija b'nintedanib, b'attenzjoni partikolari lil dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju għal indeboliment/insuffiċjenza tal-kliewi. F'każ ta' indeboliment/insuffiċjenza tal-kliewi, għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tat-terapija (ara sezzjoni 4.2).

Emorraġija

L-inibizzjoni tar-riċetturi tal-fatturi tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) tista' tiġi assoċjata ma' riskju akbar ta' fsada.

Pazjenti b'riskju magħruf ta' fsada, inklużi pazjenti bi predispożizzjoni li huma jkunu wirtu għal fsada jew pazjenti li jkunu qed jirċievu doża shiħa ta' trattament antikoagulanti ma ġewx inklużi fil-provi kliniċi. Avvenimenti mhux serji u serji ta' fsada, li wħud minnhom kienu fatali ġew irrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq (inkluż f'pazjenti bi jew mingħajr terapija antikoagulanti jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jikkawżaw fsada). Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu trattati b'nintedanib biss jekk il-benefiċċju mistenni huwa ikbar mir-riskju potenzjali.

Avvenimenti tromboemboliċi arterjali

Pazjenti bi storja medika riċenti ta' infart mijokardijaku jew puplesija ġew esklużi mill-provi kliniċi. Fil-provi kliniċi f'pazjenti adulti, avvenimenti tromboemboliċi arterjali ġew irrappurtati b'mod mhux frekwenti (nintedanib 2.5 % kontra placebo 0.7 % għal INPULSIS; nintedanib 0.9 % kontra placebo 0.9 % għal INBUILD; nintedanib 0.7 % kontra placebo 0.7 % għal SENCIS). Fil-provi INPULSIS, persentaġġ oghla ta' pazjenti kellhom infart mijokardijaku fil-grupp ta' nintedanib (1.6 %) meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (0.5 %), filwaqt li l-avvenimenti avversi li jirriflettu mard iskemiku tal-qalb kienu b'bilanċjati bejn il-grupp ta' nintedanib u dak bi placebo. Fil-prova INBUILD, infart mijokardijaku kien osservat bi frekwenza baxxa: nintedanib 0.9 % kontra placebo 0.9 %. Fil-prova SENCIS, infart mijokardijaku kien osservat bi frekwenza baxxa fil-grupp tal-placebo (0.7 %) u ma kienx osservat fil-grupp ta' nintedanib.

Għandha tintuża kawtela meta jiġu trattati pazjenti b'riskju kardjovaskulari oghla li jinkludi mard magħruf tal-arterja koronarja. L-interruzzjoni tat-trattament għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' iskemija mijokardijaka akuta.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-mogħdija tal-VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jista' jippromwovi l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jinbedanintedanib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'pazjenti b'fatturi ta' riskju b'ħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Tromboemboliżmu fil-vini

Fil-provi kliniċi, ma kien osservat l-ebda riskju miżjud ta' tromboemboliżmu fil-vini f'pazjenti trattati b'nintedanib. Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' nintedanib il-pazjenti jista' jkollhom riskju miżjud ta' avvenimenti tromboemboliċi.

Perforazzjonijiet gastrointestinali u kolite iskemika

Fil-provi kliniċi f'pazjenti adulti, il-frekwenza ta' pazjenti b'perforazzjoni kienet sa 0.3 % fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' nintedanib, il-pazjenti jista' jkollhom riskju miżjud ta' perforazzjonijiet gastrointestinali. Każijiet ta' perforazzjonijiet gastrointestinali u każijiet ta' kolite iskemika, li wħud minnhom kienu fatali, kienu rrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Kawtela partikulari għandha tintuża meta jiġu trattati pazjenti li kellhom operazzjoni addominali fil-passat, storja preċedenti ta' ulĉerazzjoni peptika, mard divertikulari jew li jkunu qed jirċievu kortikosterojdi jew NSAIDs fl-istess waqt. Nintedanib għandu jinbeda biss mill-inqas 4 ġimgħat wara operazzjoni addominali. It-terapija b'nintedanib għandha titwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jiżviluppaw perforazzjoni gastrointestinali jew kolite iskemika. B'mod eċċezzjonali, nintedanib jista' jerga' jinbeda wara li kolite iskemika tgħaddi għal kollox u wara li ssir valutazzjoni b'attenzjoni tal-kondizzjoni tal-pazjent u ta' fatturi oħra ta' riskju.

Proteina eċċessiva fl-awrina fil-medda nefrotika u mikroaŋġopatija trombotika

Wara t-tqeghid fis-suq ġie rrapportat numru żgħir ħafna ta' każijiet ta' proteina eċċessiva fl-awrina fil-medda nefrotika bi jew mingħajr indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Sejbiet istoloġiċi f'każijiet individwali kienu konsistenti ma' mikroaŋġopatija glomerulari bi jew mingħajr trombi fil-kliwi. Kien osservat it-treġġiġ ħafna tas-sintomi wara li nintedanib twaqqaf, f'xi każijiet bi proteina eċċessiva fl-awrina residwa. F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sindrome nefrotiku għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament.

Inibituri tal-passaġġ ta' VEGF ġew assoċjati ma' mikroaŋġopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*), inkluż numru żgħir ħafna ta' rapporti ta' każijiet għal nintedanib. Jekk sejbiet tal-laboratorju jew kliniċi assoċjati ma' TMA jsejnhu f'pazjent li jkun qed jirċievi nintedanib, it-trattament b'nintedanib għandu jitwaqqaf u għandha titlesta evalwazzjoni bir-reqqa għal TMA

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Wara t-tqeghid fis-suq ġew irrappurtati xi każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*). PRES hija disturb newroloġiku (ikkonfermata permezz ta' immaġini ta' reżonanza manjetika) li tista' tiġi osservata b'ħala wġiġħ ta' ras, pressjoni għolja, disturbi fil-vista, aċċessjonijiet, letarġija, konfużjoni u disturbi viżivi u newroloġiċi oħra, u tista' tkun fatali. PRES ġiet irrappurtata b'inibituri oħra ta' VEGF. Jekk ikun hemm suspett ta' PRES, it-trattament b'nintedanib irid jitwaqqaf. Il-bidu mill-ġdid tat-terapija b'nintedanib f'pazjenti li qabel kellhom PRES mhux magħruf u għandu jsir skont ir-rakkomandazzjoni tat-tabib.

Pressjoni għolja

L-ġhoti ta' nintedanib jista' jgħolli l-pressjoni tad-demem. Il-pressjoni tad-demem sistematika għandha titkejjel perġodikament u skont kif ikun indikat klinikament.

Pressjoni pulmonari għolja

Data dwar l-użu ta' nintedanib f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja hija limitata. Pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja b'mod sinifikanti (indici kardijaku ≤ 2 L/min/m², jew epoprostenol/treprostinil parenterali, jew insuffiċjenza sinifikanti tan-naħa tal-lemin tal-qalb) ġew esklużi mill-provi INBUILD u SENCIS.

Nintedanib m'għandux jintuża f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja severa. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja ħafifa sa moderata.

Kumplikazzjoni fil-fejqan tal-feriti

Ma ġiet osservata l-ebda frekwenza miżjuda ta' indeboliment fil-fejqan tal-feriti fil-provi kliniċi. Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni nintedanib jista' jfjixkel il-fejqan tal-feriti. Ma twettqu l-ebda studji ddedikati li nvestigaw l-effett ta' nintedanib fuq il-fejqan tal-feriti. Għalhekk, it-trattament b'nintedanib għandu jinbeda biss jew – f'każ ta' interruzzjoni perioperattiva – jitkompla, ibbażat fuq għidazzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti.

L-ġhoti flimkien ma' pirfenidone

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, it-trattament konkomitanti ta' nintedanib flimkien ma' pirfenidone kien investigat f'pazjenti b'IPF. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, m'hemmx evidenza ta' interazzjoni farmakokinetika rilevanti bejn medicina u oħra bejn nintedanib u pirfenidone meta jingħataw flimkien (ara sezzjoni 5.2). Minhabba x-xebh fil-profilu ta' sigurtà għaž-żewġ prodotti mediċinali, jistgħu jkunu mistennija reazzjonijiet avversi addittivi, inklużi avvenimenti avversi gastrointestinali u epatiċi. Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' trattament konkomitanti b'pirfenidone għadu ma ġiex stabbilit.

Effett fuq l-intervall QT

L-ebda evidenza tat-titwil tal-QT ma giet osservata għal nintedanib fil-programm ta' provi kliniċi (Sezzjoni 5.1). Billi xi inibituri oħrajn ta' tyrosine kinase huma magħrufa li jkollhom effett fuq il-QT, għandu jkun hemm kawtela meta nintedanib jingħata f'pazjenti li jistgħu jiżviluppaw titwil tal-QTc.

Reazzjoni allergika

Nintedanib Viatrix fih soya lecithin. Prodotti tad-dieta tas-sojja huma magħrufin li jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi li jinkludu anafilassi severa fil-persuni li jkollhom allergija għas-sojja (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'allergija magħrufa għall-proteini tal-karawett, għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet severi għall-preparazzjonijiet tas-sojja.

Popolazzjoni pedjatrika

Data dwar l-użu ta' nintedanib f'pazjenti pedjatriċi hija limitata għal sottogrupp żgħir ta' mard tal-interstizju tal-pulmun li jikkawża fibrozi (ara sezzjoni 5.1). Dan is-sottogrupp ma jkoprix l-etoloġiji kollha assoċjati ma' mard progressiv tal-interstizju tal-pulmun li jikkawża fibrozi f'pazjenti pedjatriċi.

Hemm incertezza akbar dwar id-daqs tal-benefiċċju tat-trattament f'pazjenti pedjatriċi milli fl-adulti.

Il-prekawzjonijiet ta' hawn fuq għal pazjenti adulti għandhom jiġu segwiti wkoll għall-pazjenti pedjatriċi.

Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi għat-tnaqqis tad-doża fil-popolazzjoni pedjatrika, ara Tabella 1.

Partikolaritajiet għall-popolazzjoni pedjatrika huma dettaljati hawn taħt:

Żvilupp u tkabbir tal-għadam

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku ġew osservati bidliet reversibbli fil-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi (ara sezzjoni 5.3). Fil-prova klinika pedjatrika, ma kienx osservat tnaqqis sinifikanti fir-rata tat-tkabbir waqt li kienu qed jirċievu nintedanib. Madankollu, *data* dwar is-sigurtà fit-tul f'pazjenti pedjatriċi mhijiex disponibbli.

It-tkabbir għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari, u l-evalwazzjoni tal-bidla fil-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi permezz ta' immaġni tal-għadam ta' kull sena hija rakkomandata f'pazjenti b'epifisi miftuħ. F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali ta' indeboliment tat-tkabbir jew bidliet fil-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament.

Disturbi fl-iżvilupp tas-snien

Disturbi fl-iżvilupp tas-snien kienu osservati fi studji ta' qabel l-użu kliniku (ara sezzjoni 5.3). Fil-prova klinika pedjatrika, ir-riskju ta' disturbi fl-iżvilupp tas-snien ma kienx ikkonfermat. Bħala miżura ta' prekawzjoni, eżaminazzjoni orali tas-snien għandha ssir b'mod regolari mill-inqas kull 6 xhur sakemm l-iżvilupp u t-tluġ tas-snien ikun komplut.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*)

Nintedanib hu substrat ta' P-gp (ara sezzjoni 5.2). L-ġhoti flimkien mal-inibitur potenti ta' P-gp ketoconazole zied l-esponiment għal nintedanib b'1.61 darba bbażat fuq l-AUC u b'1.83 darba bbażat fuq is-C_{max} fi studju ddedikat dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra. Fi studju dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bl-induttur potenti ta' P-gp rifampicin, l-esponiment għal nintedanib naqas għal 50.3 % bbażat fuq l-AUC u għal 60.3 % bbażat fuq is-C_{max} mal-ġhoti flimkien ma' rifampicin meta mqabbel mal-ġhoti ta' nintedanib waħdu. Jekk jingħataw flimkien ma'

nintedanib, inibituri qawwijin ta' P-gp (eż. ketoconazole, erythromycin jew cyclosporine) jistghu jżidu l-esponiment għal nintedanib. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għat-tollerabilità ta' nintedanib. L-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jista' jkun jehtieġ l-interruzzjoni, it-tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif tat-terapija b'nintedanib (ara sezzjoni 4.2).

Indutturi potenti ta' P-gp (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, u St. Johns Wort) jistghu jnaqqsu l-esponiment għal nintedanib. Għandha tiġi kkunsidrata l-għażla ta' prodott mediċinali konkomitanti ieħor bl-ebda potenzjal jew b'potenzjal żgħir ta' induzzjoni ta' P-gp.

Enzimi taċ-ċitokroma (CYP)

Parti żgħira biss tal-bijotrasformazzjoni ta' nintedanib kienet tikkonsisti fil-passaġġi ta' CYP. Nintedanib u l-metaboliti tiegħu, il-parti ta' aċidu hieles BIBF 1202 u l-glucuronide BIBF 1202 glucuronide tiegħu, ma inibixxewx u ma induċewx enzimi ta' CYP fi studji ta' qabel l-użu kliniku (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-probabbiltà ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra ma' nintedanib ibbażata fuq il-metaboliżmu ta' CYP hi kkunsidrata li hi baxxa.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

L-għoti ta' nintedanib flimkien ma' kontraċettivi ormonali orali ma bidilx il-farmakokinetika ta' kontraċettivi ormonali orali b'mod rilevanti (ara sezzjoni 5.2).

L-għoti ta' nintedanib flimkien ma' bosentan ma biddilx il-farmakokinetika ta' nintedanib (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal / Kontraċezzjoni

Nintedanib jista' jikkawża ħsara lill-fetu fil-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorgu tqal waqt li jkun qed jirċievu trattament b'nintedanib u biex jużaw metodi kontraċettivi effettivi ħafna fil-bidu ta', waqt u sa mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' nintedanib. Nintedanib ma jaffettwax l-esponiment fil-plażma għal ethinylestradiol u levonorgestrel b'mod rilevanti (ara sezzjoni 5.2). L-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali orali tista' tkun kompromessa minn rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet oħra fejn l-assorbiment jista' jkun affettwat. Nisa li jieħdu kontraċettivi ormonali orali li jkollhom dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu avżati biex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv ħafna alternattiv.

Tqala

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' nintedanib f'nisa tqal, iżda studji ta' qabel l-użu kliniku fl-annimali wrew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva ta' din is-sustanza attiva (ara sezzjoni 5.3). Billi nintedanib jista' jikkawża ħsara lill-fetu fil-bnedmin ukoll, m'għandux jintuża waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3) u għandu jsir ittestjar għat-tqala qabel it-trattament b'nintedanib u waqt it-trattament kif xieraq.

Pazjenti nisa għandhom jingħataw parir biex javżaw lit-tabib jew lill-ispizjar tagħhom jekk joħorgu tqal matul it-terapija b'nintedanib.

Jekk il-pazjenta toħroġ tqala waqt li tkun qed tirċievi nintedanib, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar it-tnehhija ta' nintedanib u l-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji ta' qabel l-użu kliniku wrew li ammonti żgħar ta' nintedanib u l-metaboliti tiegħu ($\leq 0.5\%$ tad-doża mogħtija) ġew imnixxija fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'nintedanib.

Fertilità

Ibbażat fuq investigazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku, m'hemm l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3). Minn studji dwar it-tossicità subkronika u kronika, m'hemm l-ebda evidenza li l-fertilità fil-firien nisa tiġi indebolita f'livell ta' esponiment sistemiku paragonabbli ma' dak bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*) ta' 150 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nintedanib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni waqt it-trattament b'nintedanib.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi u matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti assoċjati mal-użu ta' nintedanib kienu jinkludu dijarea, nawsja u rimettar, uġiġħ ta' żaqq, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż u żieda fl-enzimi tal-fwied. Għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi magħżula ara sezzjoni 4.4.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

It-tabella 2 tipprovdi sommarju tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs, *adverse drug reactions*) skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC, *System Organ Class*) tal-MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Sommarju ta' ADRs skont il-kategorija tal-frekwenza

Frekwenza			
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi terminu ppreferut	Fibrozi pulmonari idjopatika	ILDs kroniċi ohra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv	Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Tromboċitopenija	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Tnaqqis fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
Tnaqqis fl-aptit	Komuni	Komuni ħafna	Komuni
Deidratazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża			
Uġiġħ ta' ras	Komuni	Komuni	Komuni
Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
Disturbi fil-qalb			
Infart mijokardjaku	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa

Frekwenza			
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi terminu ppreferut	Fibrozi pulmonari idjopatika	ILDs kroniċi ohra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv	Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika
Disturbi vaskulari			
Fsada (ara sezzjoni 4.4)	Komuni	Komuni	Komuni
Pressjoni għolja	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
Disturbi gastro-intestinali			
Dijarea	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Nawsja	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Ugħigh addominali	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Rimettar	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Pankreatite	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Kolite	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Hsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
Żieda fl-enzimi tal-fwied	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)	Komuni	Komuni hafna	Komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST)	Komuni	Komuni	Komuni
Żieda fil-gamma glutamyl transferase (GGT)	Komuni	Komuni	Komuni
Iperbilirubinemija	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Żieda fl-alkaline phosphatase (ALKP) fid-demm	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Raxx	Komuni	Komuni	Mhux komuni
Ħakk	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Alopecja	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria			
Insuffiċjenza tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4)	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux komuni
Proteina eċċessiva fl-awrina	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dijarea

Fi provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1), id-dijarea kienet l-aktar avveniment gastrointestinali rappurtat b'mod frekwenti. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avveniment kellu intensità hafifa sa moderata. Aktar minn żewġ terzi tal-pazjenti li kellhom id-dijarea diġà kienu rappurtaw il-bidu ta' din matul l-ewwel tliet xhur ta' trattament. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avvenimenti kienu mmaniġġjati b'terapija kontra d-dijarea, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Deskrizzjoni qasira tal-avvenimenti ta' dijarea rappurtati fil-provi kliniċi hija elenkata fit-Tabella 3:

Tabella 3: Id-dijarea fi provi kliniċi fuq medda ta' 52 ġimgha

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Dijarea	18.4 %	62.4 %	23.9 %	66.9 %	31.6 %	75.7 %
Dijarea Severa	0.5 %	3.3 %	0.9 %	2.4 %	1.0 %	4.2 %
Dijarea li wasslet għal tnaqqis fid-doża ta' nintedanib	0 %	10.7 %	0.9 %	16.0 %	1.0 %	22.2 %
Dijarea li wasslet għall-waqfien ta' nintedanib	0.2 %	4.4 %	0.3 %	5.7 %	0.3 %	6.9 %

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Fil-provi INPULSIS, żidiet fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 4.4) kienu rrappurtati fi 13.6 % kontra 2.6 % tal-pazjenti ttrattati b'nintedanib u placebo, rispettivament. Fil-prova INBUILD, żidiet fl-enzimi tal-fwied kienu rrappurtati fi 22.6 % kontra 5.7 % tal-pazjenti ttrattati b'nintedanib u placebo, rispettivament. Fil-prova SENSCIS, żidiet fl-enzimi tal-fwied kienu rrappurtati fi 13.2 % kontra 3.1 % tal-pazjenti ttrattati b'nintedanib u placebo, rispettivament. Iż-żidiet fl-enzimi tal-fwied kienu riversibbli u ma kienux assoċjati ma' mard tal-fwied evidenti klinikament.

Għal aktar informazzjoni dwar popolazzjonijiet speċjali, miżuri rakkomandati u aġġustamenti fid-dożaġġ f'każ ta' dijarea u żidiet fl-enzimi tal-fwied, irreferi wkoll għal sezzjonijiet 4.4 u 4.2, rispettivament.

Fsada

Fi provi kliniċi, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom fsada kienet kemmxajn oghla f'pazjenti ttrattati b'nintedanib jew kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament (nintedanib 10.3 % kontra placebo 7.8 % għal INPULSIS; nintedanib 11.1 % kontra placebo 12.7 % għal INBUILD; nintedanib 11.1 % kontra placebo 8.3 % għal SENSCIS). Epistassi mhux serja kienet l-aktar avveniment ta' fsada frekwenti rrappurtat. Avvenimenti serji ta' fsada sehhew bi frekwenzi baxxi fiż-2 gruppi ta' trattament (nintedanib 1.3 % kontra placebo 1.4 % għal INPULSIS; nintedanib 0.9 % kontra placebo 1.5 % għal INBUILD; nintedanib 1.4 % kontra placebo 0.7 % għal SENSCIS).

Avvenimenti ta' fsada ta' wara t-tqegħid fis-suq jinkludu iżda mhumiex limitati għas-sistemi tal-organi gastrointestinali, respiratorji u nervuża ċentrali, bl-aktar frekwenti huma gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4).

Proteina eċċessiva fl-awrina

Fi provi kliniċi, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom proteina eċċessiva fl-awrina kienet baxxa u komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament (nintedanib 0.8 % kontra placebo 0.5 % għal INPULSIS; nintedanib 1.5 % kontra placebo 1.8 % għal INBUILD; nintedanib 1.0 % kontra placebo 0.0 % għal SENSCIS). Is-sindrome nefrotiku ma ġiex irrappurtat fi provi kliniċi. Wara t-tqegħid fis-suq ġie rrappurtat numru żgħir hafna ta' każijiet ta' proteina eċċessiva fl-awrina fil-medda nefrotika bi jew mingħajr indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Sejbiet istoloġiċi f'każijiet individwali kienu konsistenti ma' mikroanġjopatija glomerulari bi jew mingħajr trombi fil-kliwi. Kien osservat it-treġġiġh lura tas-sintomi wara li nintedanib twaqqaf, f'xi każijiet bi proteina eċċessiva fl-awrina residwa. F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sindrome nefrotiku għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà ta' nintedanib f'pazjenti pedjatriċi.

Total ta' 39 pazjent b'età minn 6 snin sa 17-il sena ġew ittrattati fi prova randomised, double-blind, ikkontrollata bi placebo b'tul ta' 24 ġimgha, segwit minn trattament open label b'nintedanib ta' tul

varjabbli (ara sezzjoni 5.1). B'mod konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti adulti b'IPF, ILDs b'fibrozi kroniċi oħra b'fenotip progressiv u SSc-ILD, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti b'nintedanib matul il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo kienu dijarea (38.5 %), rimettar (26.9 %), dardir (19.2 %), uġiġh addominali (19.2 %), u uġiġh ta' ras (11.5 %).

Disturbi fil-fwied u fil-marrara rrapportati b'nintedanib matul il-perjodu kkontrollat bi plaċebo kienu ħsara fil-fwied (3.8 %) u zieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied (3.8 %). Minhabba *data* limitata, mhuwiex ċert jekk ir-riskju ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina huwa simili fit-tfal meta mqabbel mal-adulti (ara sezzjoni 4.4).

Abbażi ta' sejbiet ta' qabel l-użu kliniku, l-għadam, it-tkabbir u l-iżvilupp tas-snien kienu immonitorjati bħala riskji potenzjali fil-prova klinika pedjatrika (ara sezzjoni 4.2, 4.4 u 5.3).

Il-perċentwal ta' pazjenti b'sejbiet patoloġiċi li ħarġu mat-trattament tal-panċa tat-tkabbir tal-epifisi, li kien simili fil-gruppi ta' trattament fil-gimgha 24 (7.7 % fiż-żewġ gruppi ta' trattament). Sa gimgha 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'sejbiet patoloġiċi kien nintedanib/nintedanib: 11.5 % u plaċebo/nintedanib: 15.4 %.

Il-perċentwal ta' pazjenti b'sejbiet patoloġiċi li ħarġu mat-trattament wara eżami tas-snien jew permezz ta' immaġini, li kien ta' 46.2 % fil-grupp ta' nintedanib u 38.5 % fil-grupp tal-plaċebo sa gimgha 24. Sa gimgha 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'sejbiet patoloġiċi kien nintedanib/nintedanib: 50.0 % u plaċebo/nintedanib: 46.2 %.

Data dwar is-sigurtà fit-tul f'pazjenti pedjatriċi mhijiex disponibbli. Hemm incertezzi dwar l-impatt potenzjali fuq it-tkabbir, l-iżvilupp tas-snien, il-pubertà, u r-riskju ta' ħsara fil-fwied.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'** [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot jew trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' nintedanib. Żewġ pazjenti fil-programm tal-onkoloġija kellhom doża eċċessiva ta' massimu ta' 600 mg darbtejn kuljum sa tmint ijiem. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' nintedanib, i.e. zieda fl-enzimi tal-fwied u sintomi gastrointestinali. Iż-żewġ pazjenti fiequ minn dawn ir-reazzjonijiet avversi. Fil-provi INPULSIS, pazjent wieħed kellu esponiment aċċidentali għal doża ta' 600 mg kuljum għal total ta' 21 ġurnata. Avveniment avvers mhux serju (nażofaringite) seħħ u fieq matul il-perjodu meta ngħatat id-doża mhux korretta, bl-ebda bidu ta' avvenimenti oħrajn irrapportati. F'każ ta' doża eċċessiva, it-trattament għandu jiġi interrott u jinbdew miżuri ġenerali ta' appoġġ kif xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nintedanib hu inibitur ta' tyrosine kinase ta' molekula żgħira inklużi r-riċettur tal-fattur tat-tkabbir derivat mill-plejtlits (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) α u β , ir-riċettur tal-fattur tat-tkabbir tal-fibroblast (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*) 1-3, u VEGFR 1-3. Barra minn

hekk, nintedanib jinibixxi l-kinases Lck (tyrosine-protein kinase speċifika għall-limfoċiti), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn), Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase src), u CSF1R (riċettur tal-fattur 1 li jistimula l-kolonji). Nintedanib jehel b'mod kompetittiv mal-adenosine triphosphate (ATP) binding pocket ta' dawn il-kinases u jimblokka l-kaskati ta' sinjalar intraċċellulari, li ntwerew li huma involuti fil-patoġenesi tal-immudellar mill-għdid tat-tessut fibrotiku f'mard tal-interstizju tal-pulmun.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji *in vitro* bl-użu ta' ċelluli umani nintedanib intwera li jinibixxi proċessi maħsuba li huma involuti fil-bidu tal-patoġenesi fibrotika, ir-reha ta' medjaturi pro-fibrotiċi minn ċelluli monoċitiċi tad-demem periferali u l-polarizzazzjoni tal-makrofaġi għal makrofaġi attivati b'mod alternattiv. Nintedanib intwera li jinibixxi proċessi fundamentali fil-fibrozi tal-organi, il-proliferazzjoni u l-migrazzjoni tal-fibroblasti u t-trasformazzjoni għall-fenotip mijofibroblast attiv u s-sekrezzjoni tal-matriċi ekstraċċellulari. Fi studji fuq l-annimali f'mudelli multipli ta' IPF, SSc/SSc-ILD, ILD assoċjata ma' artrite reumatojda (RA, *rheumatoid arthritis*) u fibrozi f'organi oħra, nintedanib wera effetti anti-infjammatorji u effetti anti-fibrotiċi fil-pulmun, fil-ġilda, fil-qalb, fil-kliwi u fil-fwied. Nintedanib eżerċita wkoll attività vaskulari. Naqqas l-apoptosi ta' ċelluli mikrovaskulari tal-endotelju tal-ġilda u naqqas l-immudellar vaskulari pulmonari mill-għdid billi naqqas il-proliferazzjoni ta' ċelluli vaskulari tal-muskoli l-lixxi, il-ħxuna tal-ħitan tal-kanali pulmonari u l-persentaġġ ta' kanali pulmonari misduda.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)

L-effikaċja klinika ta' nintedanib giet studjata f'pazjenti b'IPF f'żewġ studji ta' Fażi III, randomised, double-blind, ikkontrollati bi placebo b'disinn identiku (INPULSIS-1 (1 199.32) u INPULSIS-2 (1 199.34)). Pazjenti b'FVC fil-linja bażi < 50 % ta' dak imbassar jew kapacià ta' tixrid tal-carbon monoxide (DLCO ikkoreġut għall-emoglobina) < 30 % ta' dak imbassar fil-linja bażi, ġew esklużi mill-provi. Il-pazjenti kienu randomized fi proporzjon ta' 3:2 għal trattament b'nintedanib 150 mg jew placebo darbtejn kuljum għal 52 ġimgħa.

Il-punt aħħari primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fil-kapacià vitali sfurzata (FVC, *forced vital capacity*). Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin kienu l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' Saint George (SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*) wara 52 ġimgħa u ż-żmien sal-ewwel taħrix akut tal-IPF.

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis tal-FVC (f'mL) tnaqqset b'mod sinifikanti fil-pazjenti li kienu qed jirċievu nintedanib meta mqabbla mal-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. L-effett tat-trattament kien konsistenti fiż-żewġ provi. Ara Tabella 4 għar-riżultati tal-istudji individwali u miġbura f'daqqa.

Tabella 4: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-data miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	204	309	219	329	423	638
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgha	-239.9 (18.71)	-114.7 (15.33)	-207.3 (19.31)	-113.6 (15.73)	-223.5 (13.45)	-113.6 (10.98)
Paragun vs plaċebo						
Differenza ¹		125.3		93.7		109.9
CI ta' 95 %		(77.7, 172.8)		(44.8, 142.7)		(75.9, 144.0)
valur p		< 0.0001		0.0002		< 0.0001

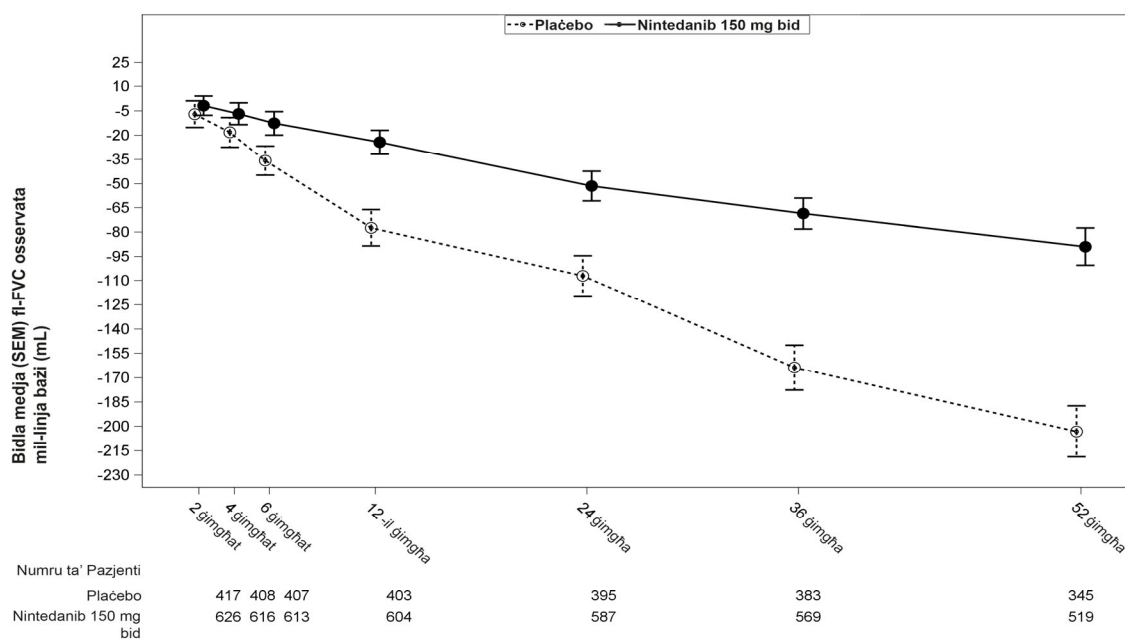
¹ Stima bbażata fuq mudell ta' rigressjoni tal-koeffiċjent random.

CI: intervall ta' fiduċja

F'analizi dwar is-sensittività li assumiet li f'pazjenti b'data nieqsa f'ġimgha 52, it-tnaqqis fl-FVC wara l-aħħar valur osservat se jkun l-istess bhal dak fil-pazjenti kollha fuq plaċebo, id-differenza aġġustata fir-rata annwali ta' tnaqqis bejn nintedanib u l-plaċebo kienet ta' 113.9 mL/sena (CI ta' 95 % 69.2, 158.5) f'INPULSIS-1 u 83.3 mL/sena (CI ta' 95 % 37.6, 129.0) f'INPULSIS-2.

Ara Figura 1 għall-evoluzzjoni tal-bidla mil-linja bażi maż-żmien fiż-żewġ gruppi ta' trattament, ibbażata fuq l-analizi miġbura f'daqqa tal-istudji INPULSIS-1 u INPULSIS-2.

Figura 1: Bidla Medja (SEM) osservata fl-FVC mil-linja bażi (mL) maż-żmien, studji INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa



bid = darbtejn kuljum

Analizi ta' pazjenti b'rispons tal-FVC

Fiż-żewġ provi INPULSIS, il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC, iddefinit bħala pazjenti bi tnaqqis assolut fl-FVC % imbassar ta' mhux aktar minn 5 % (limitu indikattiv tar-riskju dejjem jiżdied ta' mortalità fl-IPF), kien oġġla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' nintedanib meta mqabbel mal-plaċebo. Riżultati simili kienu osservati fl-analizi li użat limitu konservattiv ta' 10 %. Ara Tabella 5 għar-riżultati tal-istudji individwali u miġbura f'daqqa.

Tabella 5: Proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC f'gimghat 52 fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-data miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	204	309	219	329	423	638
limitu ta' 5 %						
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC ¹	78 (38.2)	163 (52.8)	86 (39.3)	175 (53.2)	164 (38.8)	338 (53.0)
Paragun vs plaċebo						
Proporzjon tal-probabilità		1.85		1.79		1.84
CI ta' 95 %		(1.28, 2.66)		(1.26, 2.55)		(1.43, 2.36)
valur p ²		0.0010		0.0011		< 0.0001
limitu ta' 10 %						
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC ¹	116 (56.9)	218 (70.6)	140 (63.9)	229 (69.6)	256 (60.5)	447 (70.1)
Paragun vs plaċebo						
Proporzjon tal-probabilità		1.91		1.29		1.58
CI ta' 95 %		(1.32, 2.79)		(0.89, 1.86)		(1.21, 2.05)
valur p ²		0.0007		0.1833		0.0007

¹ Il-pazjenti li kellhom rispons kienu daww bl-ebda tnaqqis assolut akbar minn 5 % jew akbar minn 10 % fl-FVC % imbassar, skont il-limitu u b'evalwazzjoni tal-FVC f'gimghat 52.

² Ibbażat fuq rigressjoni logistika.

Żmien għall-progressjoni (tnaqqis assolut ta' ≥ 10 % fl-FVC % imbassar jew mewt)

Fiż-żewġ provi INPULSIS, ir-riskju ta' progressjoni tnaqqas b'mod statistikament sinifikanti għal pazjenti ttrattati b'nintedanib meta mqabbel mal-plaċebo. Fl-analizi miġbura f'daqqa, l-HR kien ta' 0.60 li jindika tnaqqis ta' 40 % fir-riskju ta' progressjoni għal pazjenti ttrattati b'nintedanib meta mqabbel mal-plaċebo.

Tabella 6: Frekwenza ta' pazjenti bi tnaqqis assolut ta' $\geq 10\%$ fl-FVC % imbassar jew mewt fuq 52 ġimgha u ż-żmien sal-progressjoni fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-data miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru f'riskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b'avvenimenti, N (%)	83 (40.7)	75 (24.3)	92 (42.0)	98 (29.8)	175 (41.4)	173 (27.1)
Paragun vs plaċebo ¹						
valur p ²		0.0001		0.0054		< 0.0001
Proporzjon ta' periklu ³		0.53		0.67		0.60
CI ta' 95 %		(0.39, 0.72)		(0.51, 0.89)		(0.49, 0.74)

¹ Ibbażat fuq data miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem).

² Ibbażat fuq test Log-rank.

³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-SGRQ f'ġimgha 52

Fl-analiżi miġbura f'daqqa tal-provi INPULSIS, il-punteġġi tal-SGRQ fil-linja bażi kienu ta' 39.51 fil-grupp ta' nintedanib u ta' 39.58 fil-grupp tal-plaċebo. Il-bidla medja stmata mil-linja bażi sa ġimgha 52 fil-punteġġ totali tal-SGRQ kienet iżgħar fil-grupp ta' nintedanib (3.53) milli fil-grupp tal-plaċebo (4.96), b'differenza bejn il-gruppi ta' trattament ta' -1.43 (CI ta' 95 %: -3.09, 0.23; p = 0.0923). B'mod globali, l-effett ta' nintedanib fuq il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa kif imkejla mill-punteġġ totali tal-SGRQ huwa modest, li juri inqas deterjorament meta mqabbel ma' plaċebo.

Żmien sal-ewwel tahrir akut tal-IPF

Fl-analiżi miġbura f'daqqa tal-provi INPULSIS, kien osservat riskju numerikament iżjed baxx tal-ewwel tahrir akut fil-pazjenti li nghataw nintedanib meta mqabbel ma' plaċebo. Ara Tabella 7 għar-riżultati tal-istudji individwali u miġbura f'daqqa.

Tabella 7: Frekwenza ta' pazjenti b'tahrir akut tal-IPF fuq 52 ġimgha u analiżi taż-żmien sal-ewwel tahrir ibbażata fuq avvenimenti rrappurtati mill-investigatur fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-data miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru f'riskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b'avvenimenti, N (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)	31 (4.9)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Paragun vs plaċebo ¹						
valur p ²		0.6728		0.0050		0.0823
Proporzjon ta' periklu ³		1.15		0.38		0.64
CI ta' 95 %		(0.54, 2.42)		(0.19, 0.77)		(0.39, 1.05)

¹ Ibbażat fuq *data* miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem).

² Ibbażat fuq test Log-rank.

³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

F'analizi tas-sensittività speċifikata minn qabel, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom tal-anqas taħrix wiehed agġudikat li seħh fi żmien 52 ġimgha kienet aktar baxxa fil-grupp ta' nintedanib (1.9 % tal-pazjenti) milli fil-grupp tal-plaċebo (5.7 % tal-pazjenti). L-analizi taż-żmien sal-avveniment tal-avvenimenti ta' taħrix agġudikati bl-użu ta' *data* miġbura f'daqqa tat proporzjon ta' periklu (HR, *hazard ratio*) ta' 0.32 (CI ta' 95 % 0.16, 0.65; p = 0.0010).

Analizi tas-sopravivenza

Fl-analizi miġbura f'daqqa speċifikata minn qabel tad-*data* ta' sopravivenza tal-provi INPULSIS, il-mortalità globali fuq 52 ġimgha kienet aktar baxxa fil-grupp ta' nintedanib (5.5 %) milli fil-grupp tal-plaċebo (7.8 %). L-analizi taż-żmien sal-mewt irriżultat f'HR ta' 0.70 (CI ta' 95 % 0.43, 1.12; p = 0.1399). Ir-riżultati tal-punti aħharin ta' sopravivenza kollha (bhall-mortalità matul it-trattament u l-mortalità respiratorja) urew differenza numerika konsistenti favur nintedanib.

Tabella 8: Mortalità ta' kull kawża fuq 52 ġimgha fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-*data* miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru f'riskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b'avvenimenti, N (%)	13 (6.4)	13 (4.2)	20 (9.1)	22 (6.7)	33 (7.8)	35 (5.5)
Paragun vs plaċebo ¹						
valur p ²		0.2880		0.2995		0.1399
Proporzjon ta' periklu ³		0.63		0.74		0.70
CI ta' 95 %		(0.29, 1.36)		(0.40, 1.35)		(0.43, 1.12)

¹ Ibbażat fuq *data* miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem).

² Ibbażat fuq test Log-rank.

³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

Trattament fit-tul b'nintedanib f'pazjenti b'IPF (INPULSIS-ON)

Prova ta' estensjoni *open-label* ta' nintedanib inkludiet 734 pazjent b'IPF. Pazjenti li temmew il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgha fi prova INPULSIS irċewew trattament *open-label* b'nintedanib fil-prova ta' estensjoni INPULSIS-ON. Iż-żmien medjan ta' esponiment għal pazjenti ttrattati

b'nintedanib kemm fil-provi INPULSIS kif ukoll f'INPULSIS-ON kien ta' 44.7 xhur (medda 11.9-68.3). Il-punti finali esploratorji tal-effikaċja inkludew ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC fuq medda ta' 192 ġimgha li kienet -135.1 (5.8) mL/sena fil-pazjenti kollha ttrattati u kienu konsistenti mar-rata annwali ta' tnaqqis tal-FVC f'pazjenti ttrattati b'nintedanib fil-provi ta' fażi III INPULSIS (-113.6 mL fis-sena). Il-profil ta' avvenimenti avversi ta' nintedanib f'INPULSIS-ON kien konsistenti ma' dak fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

Pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat fil-funzjoni tal-pulmun (INSTAGE)

INSTAGE kienet prova klinika b'aktar minn centru wieħed, multinazzjonali, prospettiva, randomised, double-blind, bi grupp parallel f'pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat fil-funzjoni tal-pulmun ($\text{DLCO} \leq 35\%$ ta' dak imbassar) li damet 24 ġimgha. 136 pazjent ġew ittrattati b'nintedanib bħala monoterapija. Ir-riżultat tal-punt finali primarju wera tnaqqis tal-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' Saint Georges (SGRQ, *St Georges Respiratory Questionnaire*) b'-0.77 unità f'ġimgha W12, abbażi tal-bidla medja aġġustata mil-linja bażi. Paragun *post hoc* wera li t-tnaqqis fl-FVC f'dawn il-pazjenti kien konsistenti mat-tnaqqis fl-FVC f'pazjenti b'marda inqas avanzata u ttrattati b'nintedanib fil-provi ta' fażi III INPULSIS. Il-profil tas-sigurtà u t-tollerabilità ta' nintedanib f'pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat fil-funzjoni tal-pulmun kien konsistenti ma' dak osservat fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

Data addizzjonali mill-prova ta' fażi IV INJOURNEY b'nintedanib 150 mg darbtejn kuljum u żieda ta' pirfenidone

Trattament konkomitanti b'nintedanib u pirfenidone ġie investigat fi prova esploratorja, open-label u randomised ta' nintedanib 150 mg darbtejn kuljum flimkien ma' żieda ta' pirfenidone (ittitrat għal 801 mg tliet darbiet kuljum) imqabbel ma' nintedanib 150 mg darbtejn kuljum waħdu f'105 pazjenti randomised għal 12-il ġimgha. Il-punt aħhari primarju kien il-perċentwali ta' pazjenti b'avvenimenti avversi gastrointestinali mil-linja bażi sa ġimgha 12. Avvenimenti avversi gastrointestinali kienu frekwenti u konformi mal-profil ta' sigurtà stabbilit ta' kull komponent. Dijarea, dardir u rimettar kienu l-aktar avvenimenti avversi frekwenti rrappurtati f'pazjenti, ittrattati b'pirfenidone miżjud ma' nintedanib kontra nintedanib waħdu, rispettivament.

Bidliet assoluti medji (SE) mil-linja bażi f'FVC f'ġimgha 12 kienu -13.3 (17.4) mL f'pazjenti ttrattati b'nintedanib flimkien ma' żieda ta' pirfenidone ($n = 48$) meta mqabbel ma' -40.9 (31.4) mL f'pazjenti ttrattati b'nintedanib waħdu ($n = 44$).

Mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

L-effikaċja klinika ta' nintedanib kienet studjata f'pazjenti b'ILDs kroniċi ohra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv fi prova ta' fażi III *double-blind*, randomised, ikkontrollata bil-plaċebo (INBUILD). Pazjenti b'IPF kienu esklużi. Pazjenti b'dijanjosi klinika ta' ILD kronika li tikkawża fibrozi ġew magħzula jekk kellhom fibrozi rilevanti (karatteristiċi fibrotiċi akbar minn 10%) fuq HRCT u ppreżentaw b'sinjali kliniċi ta' progressjoni (definita bħala tnaqqis fl-FVC ta' $\geq 10\%$, tnaqqis fl-FVC ta' $\geq 5\%$ u $< 10\%$ b'sintomi jew immaġini li sejrjn għall-aġħar, jew sintomi li sejrjn għall-aġħar u immaġini li sejrjn għall-aġħar kollha fl-24 xahar ta' qabel l-iscreening). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom FVC ta' akbar minn jew ugħali għal 45% ta' dak imbassar u DLCO minn 30% sa inqas minn 80% ta' dak imbassar. Kien meħtieġ li l-pazjenti jkollhom progressjoni minkejja mmanigġjar meqjus xieraq fil-prattika klinika għall-ILD rilevanti tal-pazjent.

Total ta' 663 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu nintedanib 150 mg bid jew plaċebo li jaqbel miegħu għal mill-anqas 52 ġimgha. L-esponiment medjan għal nintedanib matul il-prova kollha kien ta' 17.4 xhur u l-esponiment medju għal nintedanib matul il-prova kollha kien ta' 15.6 xhur. Randomisation kienet stratifikata abbażi tad-disinn fibrotiku ta' HRCT kif evalwat minn interpretaturi ċentrali. Kienu randomised 412-il pazjent li kellhom HRCT b'disinn fibrotiku simili għal dak ta' pulmonite tal-interstizju tas-soltu (UIP, *usual interstitial pneumonia*) u 251 pazjent b'disinni fibrotiċi ohra ta' HRCT. Kien hemm 2 popolazzjonijiet ko-primarji definiti mill-analiżi f'din il-prova:

il-pazjenti kollha (il-popolazzjoni globali) u l-pazjenti b'HRCT b'disinn fibrotiku simili għal UIP. Pazjenti b'disinni fibrotiċi oħra ta' HRCT irrappreżentaw il-popolazzjoni 'kumplimentari'.

Il-punt finali primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fil-kapaċità vitali sfurzata (FVC, *forced vital capacity*) (f'mL) fuq medda ta' 52 ġimgħa. Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu l-bidla assoluta mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar Mard tal-Interstizju tal-Pulmun fil-Qosor ta' King (K-BILD, *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*) f'ġimgħa 52, żmien sal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt fuq medda ta' 52 ġimgħa, u ż-żmien sal-mewt fuq medda ta' 52 ġimgħa.

Il-pazjenti kellhom età medja (devjazzjoni standard [SD, *standard deviation*, Min-Mass]) ta' 65.8 (9.8, 27-87) snin u persentaġġ imbassar medju ta' FVC ta' 69.0 % (15.6, 42-137). Id-dijanjsi klinika ta' ILD sottostanti fi gruppi rappreżentati fil-prova kienu pulmonite kkawżata minn sensitività eċċessiva (26.1 %), ILDs awtoimmuni (25.6 %), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speċifika (18.9 %), pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiġi kklassifikata (17.2 %), u ILDs oħra (12.2 %).

Il-prova INBUILD ma gietx iddisinjata jew magħmula biex tipprovdi evidenza tal-benefiċċju ta' nintedanib f'sottogruppi dijanjostiċi speċifiċi. Gew murija effetti konsistenti f'sottogruppi abbażi tad-dijanjsi ta' ILD. L-esperjenza b'nintedanib f'ILDs progressivi li jikkawżaw fibrozi rari ħafna hi limitata.

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (f'mL) fuq medda ta' 52 ġimgħa kienet imnaqqsa b'mod sinifikanti b'107.0 mL f'pazjenti li kienu qed jirċievu nintedanib meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (Tabella 9) li tikkorrispondi għal effett tat-trattament relattiv ta' 57.0 %.

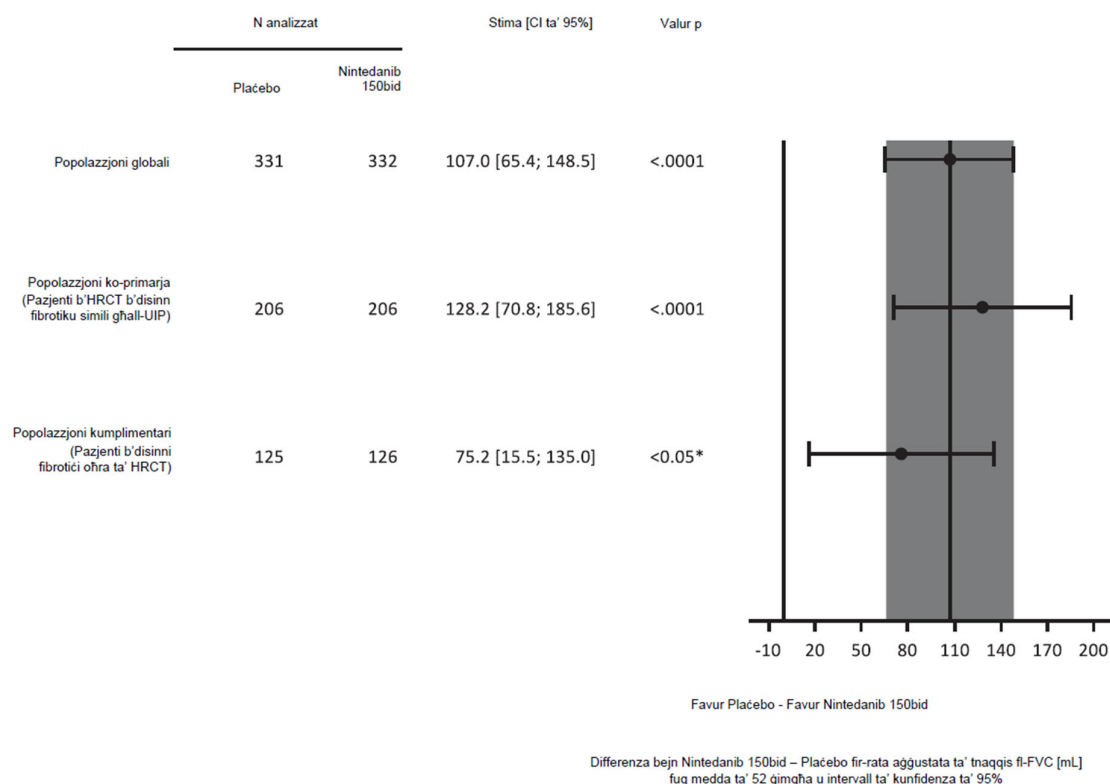
Tabella 9: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq medda ta' 52 ġimgħa

	Placebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	331	332
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq medda ta' 52 ġimgħa	-187.8 (14.8)	-80.8 (15.1)
Paragun kontra placebo		
Differenza ¹		107.0
CI ta' 95 %		(65.4, 148.5)
Valur p		< 0.0001

¹ Abbażi ta' rigressjoni tal-koeffiċjenti każwali b'effetti kategorji fissi tat-trattament, disinn ta' HRCT, effetti kontinwi fissi taż-żmien, FVC fil-linja bażi [mL], u inklużja interazzjoni tat-trattament maż-żmien u fil-linja bażi maż-żmien

Gew osservati riżultati simili fil-popolazzjoni ko-primarja ta' pazjenti b'HRCT b'disinn fibrotiku simili għall-UIP. L-effett tat-trattament kien konsistenti fil-popolazzjoni kumplimentari ta' pazjenti b'disinni fibrotiċi oħra ta' HRCT (valur p tal-interazzjoni 0.2268) (Figura 2).

Figura 2: Forest plot tar-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq medda ta' 52 ġimgha fil-popolazzjonijiet tal-pazjenti



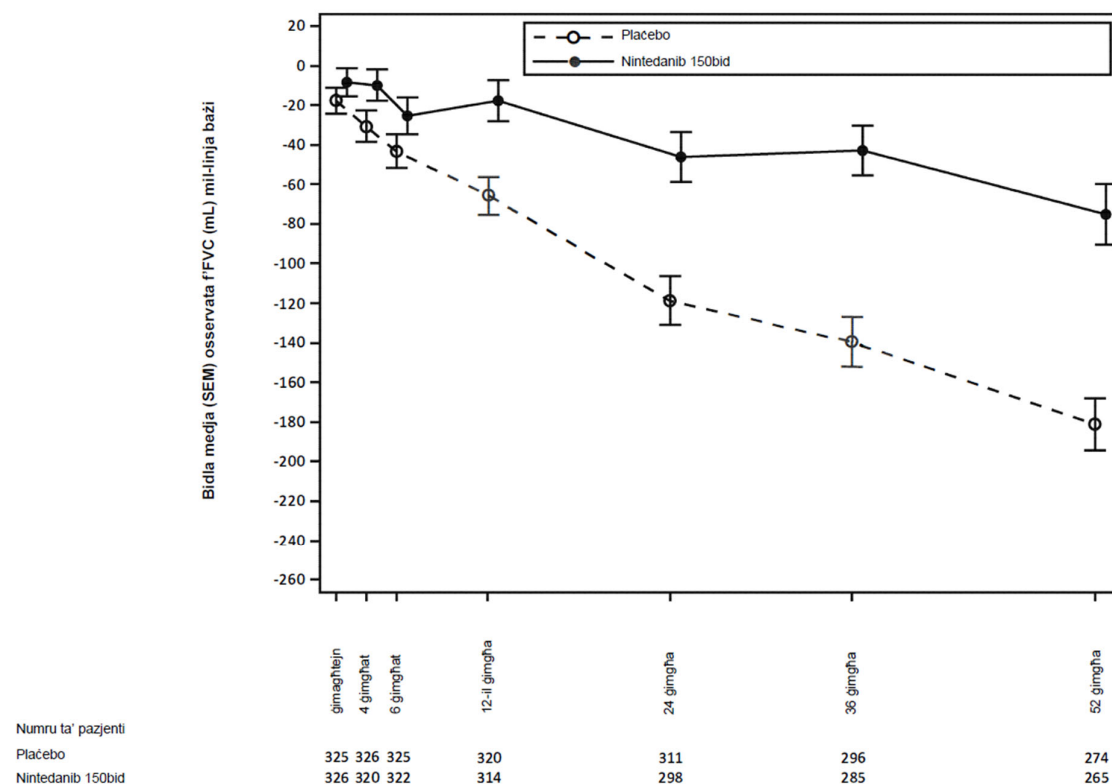
* valur p nominali (p=0.014)

bid = darbtejn kuljum

Ir-riżultati tal-effett ta' nintedanib fit-tnaqqis tar-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC kienu kkonfermati mill-analiżi tas-sensittività kollha speċifikati minn qabel u ġew osservati riżultati konsistenti fis-sottogruppi tal-effikaċja speċifikati minn qabel: sess, grupp ta' età, razza, FVC % imbassra fil-linja bażi, u dijanjosi ta' ILD klinika originali sottostanti fil-gruppi.

Figura 3 turi l-evoluzzjoni tal-bidla fl-FVC mil-linja bażi maż-żmien fil-gruppi ta' trattament.

Figura 3: Bidla medja (SEM) osservata f'FVC mil-linja baži (mL) fuq medda ta' 52 ġimgha



bid = darbtejn kuljum

Barra minn hekk, effetti favorevoli ta' nintedanib kienu osservati fil-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja baži fl-FVC % imbassra f'ġimgha 52. Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja baži sa ġimgha 52 fl-FVC % imbassra kienet inqas fil-grupp ta' nintedanib (-2.62 %) milli fil-grupp tal-placebo (-5.86 %). Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' 3.24 (CI ta' 95 %: 2.09, 4.40, p nominali < 0.0001).

Analizi ta' pazjenti b'rispons tal-FVC

Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC, definiti bhala pazjenti bi tnaqqis relattiv fl-FVC % imbassra ta' mhux aktar minn 5 %, kien oghla fil-grupp ta' nintedanib meta mqabbel ma' placebo. Riżultati simili ġew osservati fl-analizi bl-użu ta' limitu ta' 10 % (Tabella 10).

Tabella 10: Proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC wara 52 ġimgha f'INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	331	332
Limitu ta' 5 %		
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC ¹	104 (31.4)	158 (47.6)
Paragun kontra placebo		
Proporzjon tal-probabilità ²		2.01
CI ta' 95 %		(1.46, 2.76)
Valur p nominali		< 0.0001

	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Limitu ta' 10 %		
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC ¹	169 (51.1)	197 (59.3)
Paragun kontra plaċebo		
Proporzjon tal-probabilità ²		1.42
CI ta' 95 %		(1.04, 1.94)
Valur p nominali		0.0268

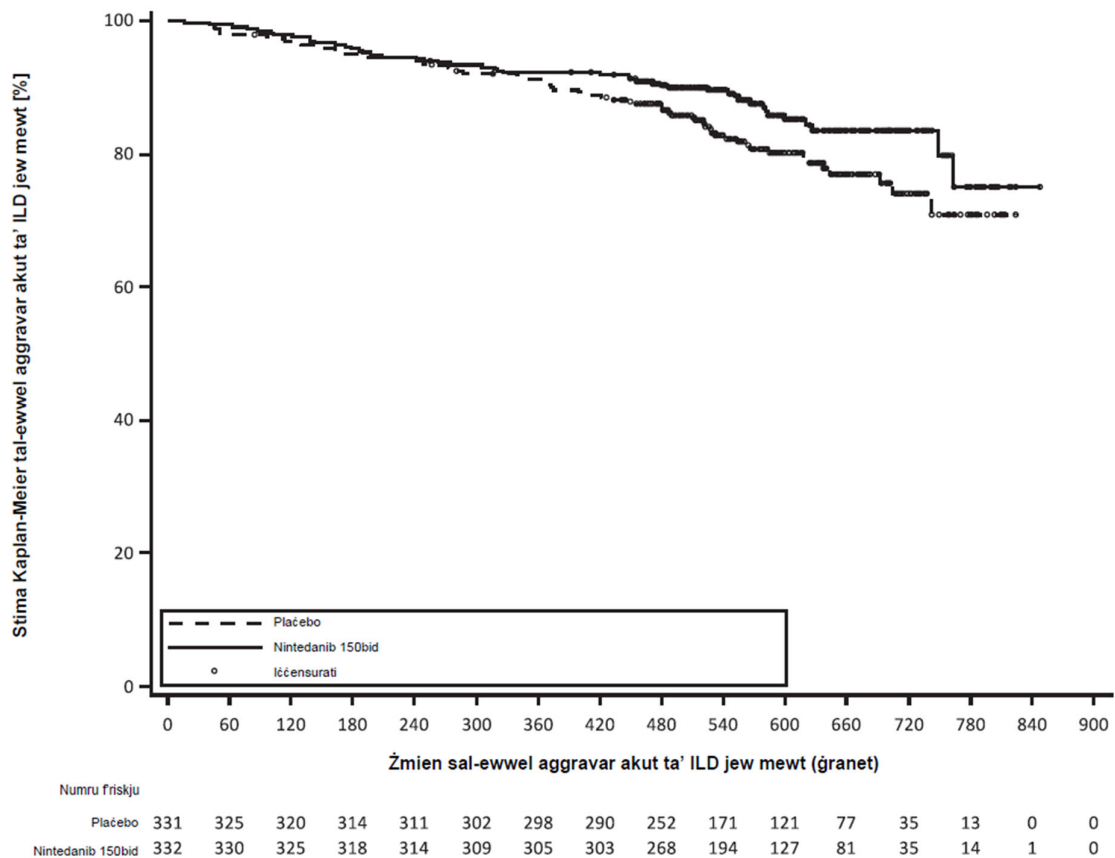
¹ Il-pazjenti li rrispondew huma dawk li ma' kellhom l-ebda tnaqqis relattiv ta' aktar minn 5 % jew ta' aktar minn 10 % fl-FVC % imbassar, skont il-limitu u b'evalwazzjoni tal-FVC f'gimgha 52 (pazjenti b'data nieqsa f'gimgha 52 kienu meqjusa bhala li ma rrispondewx).

² Abbażi ta' mudell ta' rigressjoni logistika b'FVC % imbassar fil-linja bażi bhala kovarjat kontinwu u disinn ta' HRCT bhala kovarjat binarju.

Żmien sal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt

Matul il-prova kollha, il-proporzjon ta' pazjenti b'mill-inqas avveniment wiehed tal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt kien ta' 13.9 % fil-grupp ta' nintedanib u ta' 19.6 % fil-grupp tal-plaċebo. L-HR kien ta' 0.67 (CI ta' 95 %: 0.46, 0.98; p nominali = 0.0387), li jindika tnaqqis ta' 33 % fir-riskju tal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt f'pazjenti li kienu qed jirċievu nintedanib meta mqabbla ma' plaċebo (Figura 4).

Figura 4: Kaplan–Meier plot taż-żmien sal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt matul il-prova kollha



bid = darbtejn kuljum

Analizi tas-sopravivenza

Ir-riskju ta' mewt kien inqas fil-grupp ta' nintedanib meta mqabbel mal-grupp tal-placebo. L-HR kien ta' 0.78 (CI ta' 95 %: 0.50, 1.21; p nominali = 0.2594), li jindika tnaqqis ta' 22 % fir-riskju ta' mewt f'pazjenti li jiehdu nintedanib meta mqabbel ma' placebo.

Żmien għall-progressjoni (tnaqqis assolut ta' ≥ 10 % fl-FVC % imbassar) jew mewt

Fil-prova INBUILD, ir-riskju ta' progressjoni (tnaqqis assolut ta' ≥ 10 % fl-FVC % imbassar) jew mewt kien innaqqas għal pazjenti ttrattati b'nintedanib. Il-proporzjon ta' pazjenti b'avveniment kien ta' 40.4 % fil-grupp ta' nintedanib u ta' 54.7 % fil-grupp tal-placebo. L-HR kien ta' 0.66 (CI ta' 95 %: 0.53, 0.83; p = 0.0003), li jindika tnaqqis ta' 34 % fir-riskju ta' progressjoni (tnaqqis assolut ta' ≥ 10 % fl-FVC % imbassar) jew mewt f'pazjenti li jirċievu nintedanib meta mqabbel ma' placebo.

Kwalità tal-hajja

Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ totali K-BILD f'gimgha 52 kien ta' -0.79 unità fil-grupp tal-placebo u ta' 0.55 fil-grupp ta' nintedanib. Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' 1.34 (CI ta' 95 %: -0.31, 2.98; p nominali = 0.1115).

Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ tas-sintomi ta' Għajxien bil-Fibrozi Pulmonari (L-PF, *Living with Pulmonary Fibrosis*) fid-dominju ta' qtugħ ta' nifs f'gimgha 52 kienet ta' 4.28 fil-grupp ta' nintedanib meta mqabbel ma' 7.81 fil-grupp tal-placebo. Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi favur nintedanib kienet ta' -3.53 (CI ta' 95 %: -6.14, -0.92; p nominali = 0.0081). Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ tas-sintomi ta' L-PF fid-dominju ta' sogħla f'gimgha 52 kienet ta' -1.84 fil-grupp nintedanib meta mqabbel ma' 4.25 fil-grupp tal-placebo. Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi favur nintedanib kienet ta' -6.09 (CI ta' 95 %: -9.65, -2.53; p nominali = 0.0008).

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, Systemic sclerosis associated interstitial lung disease)

L-effikaċja klinika ta' nintedanib giet studjata f'pazjenti b'SSc-ILD fi prova ta' fażi III, *double-blind*, randomised, ikkontrollata bi placebo (SENSCIS). Il-pazjenti ġew iddijanostikati b'SSc-ILD abbażi tal-kriterji tal-klassifikazzjoni tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija / Soċjetà Ewropea Kontra r-Rewmatizmu tal-2013 għal SSc u skan *high resolution computed tomography* (HRCT) tas-sider li twettaq fit-12-il xahar preċedenti. Total ta' 580 pazjent intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu nintedanib 150 mg bid jew placebo li jikkorrispondi għal tal-anqas 52 gimgha, li minnhom 576 pazjent ġew ittrattati. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont l-istat tal-antikorpi antitopoisomerase (ATA, *anti-topoisomerase antibody status*). Pazjenti individwali baqgħu fuq it-trattament tal-prova blinded sa 100 gimgha (esponiment medjan għal nintedanib 15.4 xhur; esponiment medju għal nintedanib 14.5 xhur).

Il-punt finali primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC fuq medda ta' 52 gimgha. Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu bidla assoluta mil-linja bażi fil-Punteġġ modifikat Rodnan tal-Ġilda (mRSS, *modified Rodnan Skin Score*) f'gimgha 52 u l-bidla assoluta mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' Saint George (SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*) f'gimgha 52.

Fil-popolazzjoni globali, 75.2 % tal-pazjenti kienu nisa. L-età medja (devjazzjoni standard [SD, Min-Mass]) kienet ta' 54.0 (12.2, 20-79) sena. B'mod globali, 51.9 % tal-pazjenti kellhom sklerozi sistemika tal-ġilda (SSc, *cutaneous systemic sclerosis*) mifruxa u 48.1 % kellhom SSc limitata. Iż-żmien medju (SD) mill-ewwel bidu ta' sintomu mhux ta' Raynaud kien ta' 3.49 (1.7) snin. 49.0 % tal-pazjenti kienu fuq terapija stabbli b'mycophenolate fil-linja bażi (46.5 % mycophenolate mofetil, 1.9 % mycophenolate sodium, 0.5 % mycophenolic acid). Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti b'mycophenolate jew mingħajru fil-linja bażi kien komparabbli.

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq 52 ġimgha giet imnaqqsa b'mod sinifikanti b'41.0 mL f'pazjenti li kienu qed jirċievu nintedanib meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (Tabella 11) li tikkorrispondi għal effett relattiv tat-trattament ta' 43.8 %.

Tabella 11: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq 52 ġimgha

	Placebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	287
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgha	-93.3 (13.5)	-52.4 (13.8)
Paragun vs placebo		
Differenza ¹		41.0
CI ta' 95 %		(2.9, 79.0)
Valur p		< 0.05

¹ Ibbazata fuq rigressjoni tal-koeffiċjent każwali b'effetti kategoriċi fissi tat-trattament, status ta' ATA, sess, effetti kontinwi fissi ta' żmien, FVC fil-linja bażi [mL], età, tul, u inkluzi interazzjonijiet tat-trattament maż-żmien u tal-linja bażi maż-żmien. Ġie inkluzi effett każwali għall-interazzjoni u ż-żmien speċifiku għall-pazjent. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn matriċi mhux strutturata ta' *variance-covariance*. Il-varjabilità bejn individwu u iehor kienet immudellata minn matriċi ta' komponenti ta' *variance variance-covariance*.

L-effett ta' nintedanib biex inaqqas ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC kien simili matul l-analiżijiet tas-sensittività speċifikati minn qabel u ma kienet osservata l-ebda eterogeneità f'sottogruppi speċifikati minn qabel (eż. skont l-età, is-sess, u użu ta' mycophenolate).

Barra minn hekk, effetti simili ġew osservati f'punti finali ohra tal-funzjoni tal-pulmun, eż. bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC f'mL f'ġimgha 52 (Figura 5 u Tabella 12) u rata ta' tnaqqis fl-FVC f' % imbassar fuq medda ta' 52 ġimgha (Tabella 13) li jipprovdut aktar provi tal-effetti ta' nintedanib fuq it-tnaqqis tal-progressjoni ta' SSc-ILD. Barra minn hekk, inqas pazjenti fil-grupp ta' nintedanib kellhom tnaqqis assolut fl-FVC ta' > 5 % ta' dak imbassar (20.6 % fil-grupp ta' nintedanib vs. 28.5 % fil-grupp tal-placebo, OR = 0.65, p = 0.0287). It-tnaqqis relattiv fl-FVC f'mL ta' > 10 % kien komparabbli bejn iż-żewġ gruppi (16.7 % fil-grupp ta' nintedanib vs. 18.1 % fil-grupp tal-placebo, OR = 0.91, p = 0.6842). F'dawn l-analiżijiet, valuri ta' FVC nieqsa f'ġimgha 52 ġew attribwiti bl-aġħar valur tal-pazjent waqt it-trattament.

Analizi esploratorja ta' *data* sa 100 ġimgha (tul massimu tat-trattament f'SENSCIS) tissuggerixxi li l-effett ta' nintedanib waqt it-trattament fuq it-tnaqqis tal-progressjoni ta' SSc-ILD jippersisti aktar minn 52 ġimgha.

Figura 5: Bidla medja (SEM) osservata fl-FVC mil-linja baži (mL) fuq 52 ġimgha

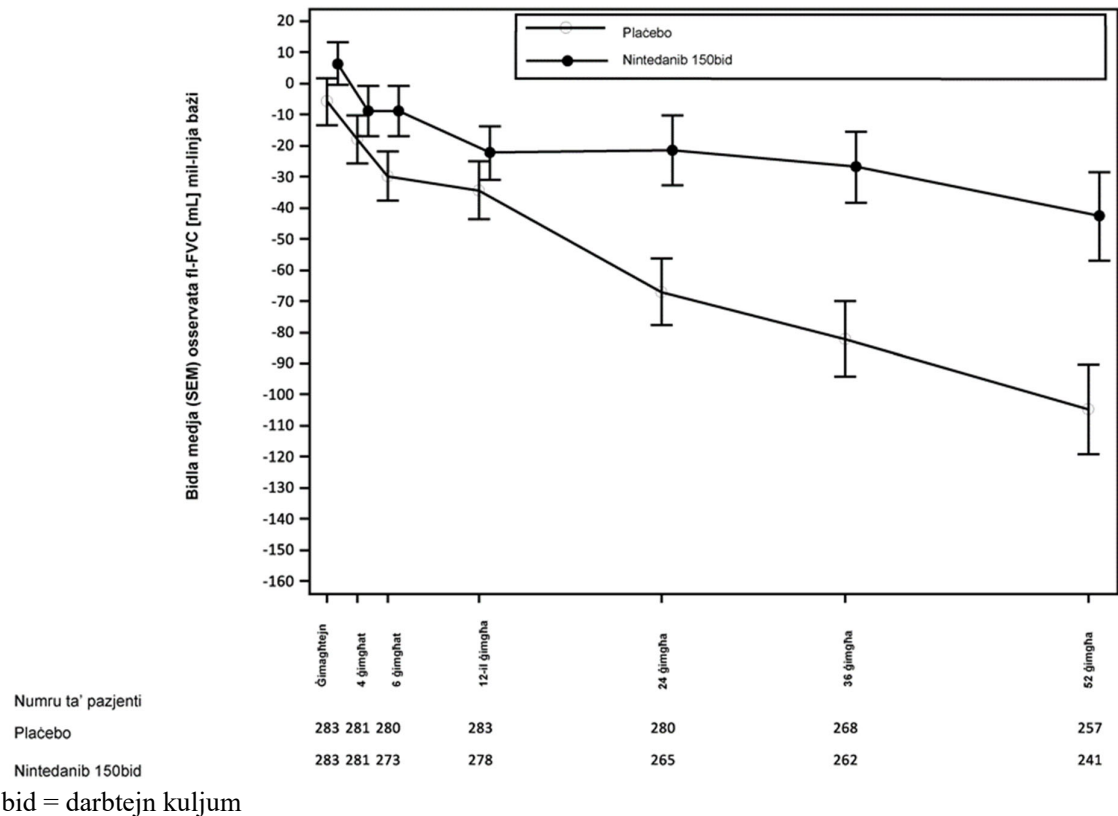


Tabella 12: Bidla assoluta fl-FVC (mL) mil-linja baži f' ġimgha 52

	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	288
Medja (SD) fil-Linja Baži	2 541.0 (815.5)	2 458.5 (735.9)
Bidla medja ¹ (SE) mil-linja baži f' ġimgha 52	-101.0 (13.6)	-54.6 (13.9)
Paragun vs plaċebo		
Medja ¹		46.4
CI ta' 95 %		(8.1, 84.7)
Valur p		< 0.05

¹ Ibbażata fuq Mudell Imħallat għal Kejl Ripetut (MMRM, *Mixed Model for Repeated Measures*), b'effetti kategorici fissi tal-istat ta' ATA, vista, interazzjoni tat-trattament skont il-vista, età, sess u tul fl-interazzjoni tal-linja baži skont il-vista. Il-vista kienet il-kejl ripetut. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn struttura mhux strutturata *variance-covariance*. Il-medja aġġustata kienet ibbażata fuq il-pazjenti kollha analizzati fil-mudell (mhux biss pazjenti b'linja baži u kejl f' ġimgha 52).

Tabella 13: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (% imbassra) fuq 52 ġimgha

	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	287
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgha	-2.6 (0.4)	-1.4 (0.4)
Paragun vs plaċebo		
Differenza ¹		1.15
CI ta' 95 %		(0.09, 2.21)
Valur p		< 0.05

¹ Ibbażata fuq rigressjoni tal-koeffiċjenti każwali b'effetti kategorici fissi tat-trattament, status ta' ATA, effetti kontinwi fissi ta' żmien, FVC fil-linja baži [% imbassra], u inklużi interazzjonijiet tat-trattament maż-żmien u tal-linja baži

maż-żmien. Għe inkluz effett każwali għall-intercezzjoni u ż-żmien speċifiċi għall-pazjent. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn matriċi mhux strutturata ta' *variance-covariance*. Il-varjabilità bejn individwu u iehor kienet immudellata minn matriċi b'komponenti ta' *variance variance-covariance*.

Bidla mil-linja bażi fil-Puntegġ Modifikat Rodnan tal-Ġilda (mRSS, modified Rodnan Skin Score) f'gimgha 52

Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi f' mRSS f' gimgha 52 kienet komparabbli bejn il-grupp ta' nintedanib (-2.17 (CI ta' 95 % -2.69, -1.65)) u l-grupp ta' placebo (-1.96 (CI ta' 95 % -2.48, -1.45)). Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' -0.21 (CI ta' 95 % -0.94, 0.53; $p = 0.5785$).

Bidla mil-linja bażi fil-puntegġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' Saint George (SGRQ, Saint George's Respiratory Questionnaire) f'gimgha 52

Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi fil-puntegġ totali ta' SGRQ f' gimgha 52 kienet komparabbli bejn il-grupp ta' nintedanib (0.81 (CI ta' 95 % -0.92, 2.55)) u l-grupp ta' placebo (-0.88 (CI ta' 95 % -2.58, 0.82)). Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' 1.69 (CI ta' 95 % -0.73, 4.12; $p = 0.1711$).

Analizi tas-sopravivenza

Il-mortalità matul il-prova kollha kienet komparabbli bejn il-grupp ta' nintedanib ($N = 10$; 3.5 %) u l-grupp ta' placebo ($N = 9$; 3.1 %). Analizi taż-żmien sal-mewt matul il-prova kollha wasslet għal HR ta' 1.16 (CI ta' 95 % 0.47, 2.84; $p = 0.7535$).

Intervall QT

Fi studju ddedikat f' pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli tal-kliwi, il-kejl ta' QT/QTc ġie rreġistrat u wera li doża orali waħedha ta' 200 mg nintedanib kif ukoll doži orali multipli ta' 200 mg nintedanib mogħtija darbtejn kuljum għal 15-il jum, ma tawlux l-intervall QTcF.

Popolazzjoni pedjatrika

Mard tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) klinikament sinifikanti, progressiv li jikkawża fibrozi u marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease) fi tfal u adolexxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' nintedanib fi tfal u adolexxenti minn 6 snin sa 17-il sena b'mard tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) b'fibrozi klinikament sinifikanti ġew studjati fi prova esploratorja randomised, double-blind, ikkontrollata bi placebo ta' fażi III (InPedILD 1199-0337).

Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu nintedanib darbtejn kuljum (doži aġġustati għall-piż, inkluz l-użu ta' kapsula ta' 25 mg) jew placebo li jaqbel għal 24 gimgha, segwit minn trattament *open label* b'nintedanib ta' tul varjabbli. Kien permess l-użu ta' standard ta' kura kif meqjus klinikament indikat mit-tabib li qed jitratta.

L-għanijiet primarji tal-prova InPedILD kienu li jiġu evalwati l-esponiment għad-doża u s-sigurtà ta' nintedanib fi tfal u adolexxenti b'ILD li tikkawża fibrozi klinikament sinifikanti. L-effikaċja ġiet evalwata bħala għan sekondarju biss.

Il-prova InPedILD irreġistrat tfal u adolexxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena b'ILD b'fibrozi klinikament sinifikanti u FVC ta' mill-inqas 25 % ta' dik imbassra. Il-pazjenti kienu kklassifikati bħala li kellhom ILD b'fibrozi abbażi ta' evidenza ta' fibrozi fuq fuq żewġ skans HRCT (bi skan HRCT wiehed imwettaq fit-12-il xahar preċedenti) jew evidenza ta' fibrozi fuq bijopsija tal-pulmun u skan HRCT wiehed li twettaq fit-12-il xahar preċedenti.

Marda klinikament sinifikanti kienet definita bhala puntegg Fan ta' ≥ 3 jew evidenza dokumentata ta' progressjoni klinika fuq kwalunkwe medda ta' zmien. Evidenza ta' progressjoni klinika kienet ibbazzata fuq tnaqqis relattiv fl-FVC ta' $\geq 10\%$ ta' dik imbassra, tnaqqis relattiv fl-FVC ta' $5-10\%$ ta' dik imbassra b'sintomi li jmorru għall-aġġar, fibrozi li qed taggrava fuq HRCT jew miżuri oħra ta' deterjorament kliniku attribwit għal fibrozi pulmonari progressiva (eż. žieda fil-htieġa ta' ossiġnu, kapaċità ta' diffużjoni mnaqqsa) għalkemm dan ma kienx rekwiżit għar-registrazzjoni għal pazjenti b'puntegg Fan ta' ≥ 3 .

B'kollox, 39 pazjent kienu randomised (61.5 % nisa). Karatteristiċi fil-linja bażi:

- 6-11-il sena: 12-il pazjent, 12-17-il sena: 27 pazjent. L-età medja [devjazzjoni standard (SD, *standard deviation*)] kienet ta' 12.6 (3.3) snin.
- Il-piż medju (SD) kien ta' 42.2 kg (17.8 kg); 6-11-il sena: 26.6 kg (10.4 kg), 12-17-il sena: 49.1 kg (16.0 kg).
- Il-puntegg Z medju globali fil-linja bażi tal-BMI għall-età (SD) kien ta' -0.6 (1.8).
- Il-puntegg Z medju globali tal-FVC (SD) fil-linja bażi kien ta' -3.5 (1.9).

L-aktar dijanjosi ta' ILDs sottostanti frekwenti ta' pazjenti rreġistrati kienu:

- 'Defiċjenza ta' proteina surfactant' (nintedanib: 26.9 %, placebo: 38.5 %),
- 'Sklerozi sistemika' (nintedanib: 15.4 %, placebo: 23.1 %),
- 'Pulmonite kkawżata minn tossiċità/radjazzjoni/medicini' (nintedanib: 11.5 %, placebo 7.7 %).
- 'Pulmonite kronika kkawżata minn sensittività eċċessiva' kienet irrappurtata għal 2 pazjenti (nintedanib: 7.7 %).
- Il-bqija tad-dijanjosi ta' ILD sottostanti rrappurtati għal pazjent wiehed kull wiehed kienu:
 - Fibrozi wara HSCT,
 - RA fil-minorenni,
 - Artrite idjopatika tal-minorenni,
 - Dermatomijosite (DM, *dermatomyositis*),
 - Pulmonite Deskwammattiva tal-Interstizju,
 - Influenza H1N1,
 - (Marda Kronika Mifruxa tal-Pulmun) Mhux ċara,
 - Copa Syndrome,
 - Is-Sindrome Copa,
 - Mutazzjoni tal-Gene Copa,
 - Mard Mhux Differenzjat tat-Tessut Konnettiv,
 - Bronkjolite Obliterans ta' Wara Infezzjoni,
 - ILD mhux speċifikata,
 - Vaskulopatija Idjopatika u assoċjata ma' Sting.

Ir-riżultati tal-punt finali primarju kienu:

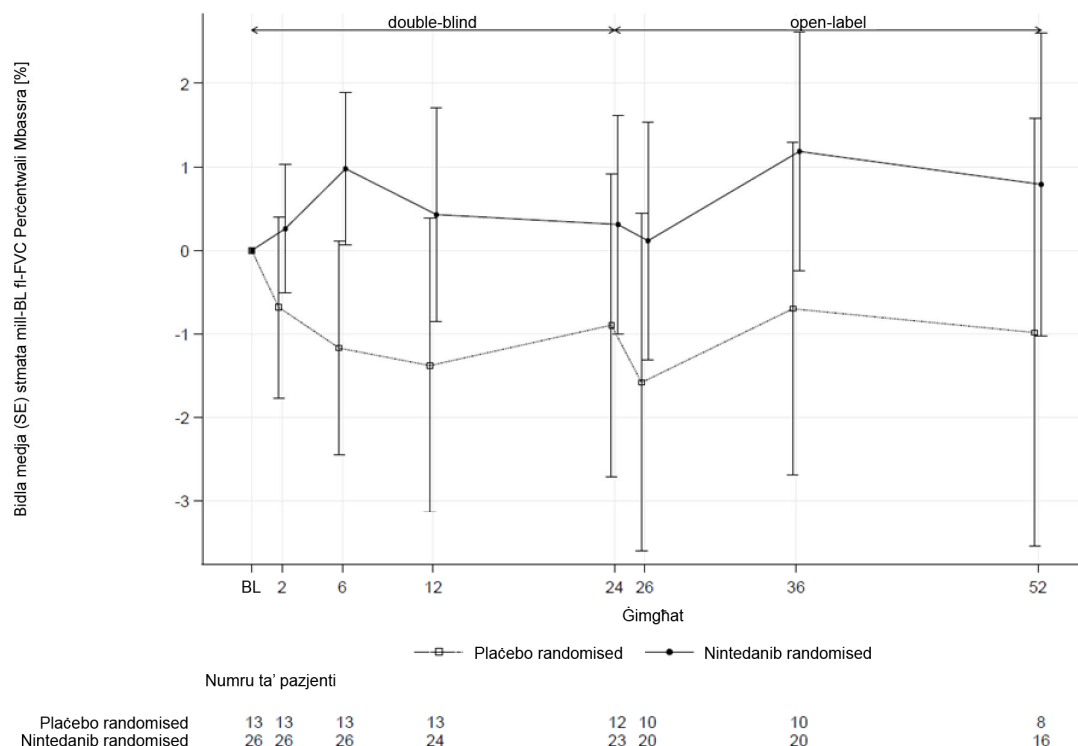
- **Espniment għal Nintedanib:**
 - L-espniment għal nintedanib deskritt bhala $AUC_{\tau,ss}$ abbażi ta' teħid ta' kampjuni fi stat fiss ġeneralment kien simili fit-tfal u l-adolessenti u komparabbli għall- $AUC_{\tau,ss}$ osservata fl-adulti (ara sezzjoni 5.2).
- **Avvenimenti Avversi li Harġu mat-Trattament (Ġimgha 24):**
 - Grupp ta' Nintedanib: 84.6 % tal-pazjenti (6-11-il sena: 75.0 %, 12-17-il sena: 88.9 %)
 - Grupp tal-placebo: 84.6 % tal-pazjenti (6-11-il sena: 100 %, 12-17-il sena: 77.8 %)

Il-bidla mil-linja bażi fil-Kapaċità Vitali Sforzata, FVC% (*Forced Vital Capacity* %) imbassra ġiet investigata bhala punt finali sekondarju tal-effikaċja. Riżultati (Figura 6):

- **Ġimgha 24:**
 - Grupp ta' Nintedanib: Bidla medja aġġustata = 0.31 (CI ta' 95 %: -2.36, 2.98)
 - Grupp tal-placebo: Bidla medja aġġustata = -0.89 (CI ta' 95 %: -4.61, 2.82)
 - Differenza f'FVC % imbassra 1.21 (CI ta' 95 %: -3.40, 5.81) favur nintedanib.
- **Ġimgha 52:**
 - Grupp randomised ta' Nintedanib: Bidla medja aġġustata = 0.79 (CI ta' 95 %: -2.95, 4.53)
 - Grupp randomised tal-Placebo: Bidla medja aġġustata = -0.98 (CI ta' 95 %: -6.26, 4.30)

Għall-punt finali tal-FVC % imbassra u għadd ta' punti finali esploratorji oħra tal-effikaċja, fost pazjenti pedjatriċi kienet osservata varjabilità għolja fir-rispons għat-trattament b'nintedanib.

Figura 6: Medja aġġustata (SE) tal-bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC % imbassra fuq medda ta' 52 ġimgha – grupp ittrattat*



* Wara 24 ġimgha ta' trattament, il-pazjenti kollha rċewew nintedanib fil-parti open-label tal-prova.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih nintedanib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-IPF.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih nintedanib fil-popolazzjoni pedjatrika b'età ta' inqas minn 6 snin f'ILDs b'fibrozi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Nintedanib lahaq konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma madwar 2-4 sigħat wara l-ghoti mill-halq bħala kapsula ta' ġelatina ratba f'kundizzjonijiet fejn l-individwu jkun kiel (medda 0.5-8 sigħat). Il-bijodisponibilità assoluta ta' doża ta' 100 mg kienet ta' 4.69 % (CI ta' 90 %: 3.615-6.078) f'voluntiera f'saħħithom. L-assorbiment u l-bijodisponibilità jonqsu bl-effetti tat-trasportaturi u l-metabolizmu sostanzjali first-pass. L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża ta' 50-450 mg darba kuljum u 150-300 mg darbtejn kuljum. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss intlaħqu wara mhux aktar tard minn ġimgha minn meta ngħata d-dożaġġ.

Wara t-tehid tal-ikel, l-esponiment għal nintedanib żdied b'madwar 20 % meta mqabbel mal-ghoti taħt kundizzjonijiet ta' sawm (CI: 95.3-152.5 %) u l-assorbiment ittardja (t_{max} medjan fi stat sajjem: sagħtejn; wara l-ikel: 3.98 siegħa).

Fi studju *in vitro*, it-tahlit ta' kapsuli ta' nintedanib ma' ammont żgħir ta' zalza tat-tuffieħ jew pudina taċ-ċikkulata għal perjodu sa 15-il minuta ma kellu l-ebda impatt fuq il-kwalità farmaċewtika. Nefha u deformazzjoni tal-kapsuli minhabba assorbiment tal-ilma mill-qoxra tal-kapsula magħmula mill-ġelatina kienu osservati b'hin itwal ta' esponiment għal ikel artab. Għalhekk, it-tehid tal-kapsuli ma' ikel artab mhux mistenni li jbidel l-effett kliniku meta jittiehed immedjatament.

Fi studju dwar il-bijodisponibilità relattiva ta' doża waħda ta' nintedanib f'individwi adulti rġiel f'saħħithom, mogħtija jew bħala kapsula waħda ta' ġelatina ratba ta' 100 mg jew bħala erba' kapsuli ta' ġelatina ratba ta' 25 mg, il-bijodisponibilità kienet simili fiż-żewġ trattamenti.

Distribuzzjoni

Nintedanib isegwi mill-inqas kinetika ta' dispożizzjoni bifażika. Wara infużjoni fil-vini, ġie osservat volum ta' distribuzzjoni għoli (V_{ss} : 1 050 L, 45.0 % gCV).

Il-twahħil ta' nintedanib mal-proteini *in vitro* fil-plażma tal-bniedem kien għoli, bi frazzjoni mwahħla ta' 97.8 %. L-albumina fis-serum hi kkunsidrata li hi l-proteina maġġuri li tehel. Nintedanib jiġi ddistribwit b'mod preferenzjali fil-plażma bi proporzjon fid-demm għal plazma ta' 0.869.

Bijotrasformazzjoni

Ir-reazzjoni metabolika prevalenti għal nintedanib hu qsim idrolitiku minn esterases li jirriżulta fil-porzjon ta' aċidu hieles BIBF 1202. BIBF 1202 sussegwentement jiġi glukuronidat minn enzimi tal-uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT), jiġifieri UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, u UGT 1A10 għal BIBF 1202 glucuronide.

Parti żgħira biss tal-bijotrasformazzjoni ta' nintedanib kienet tikkonsisti minn passaġġi ta' CYP, b'CYP 3A4 bħala l-enzima predominanti involuta. Il-metabolit maġġuri dipendenti fuq CYP ma setax jiġi osservat fil-plażma fl-istudju ADME tal-bniedem. *In vitro*, il-metabolizmu dipendenti fuq CYP ammonta għal madwar 5 % meta mqabbel ma' madwar 25 % ta' qsim permezz ta' esters. Nintedanib, BIBF 1202 u BIBF 1202 glucuronide ukoll ma inibixxewx u ma induċewx enzimi ta' CYP fi studji ta' qabel l-użu kliniku. Għalhekk, mhumiex mistennija interazzjonijiet bejn mediċina u ohra bejn nintedanib u substrati ta' CYP, inibituri ta' CYP, jew indutturi ta' CYP.

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali mill-plażma wara infużjoni ġol-vini kienet għolja (CL: 1 390 mL/min, 28.8 % gCV). It-tneħħija fl-awrina tas-sustanza attiva mhux mibdula fi żmien 48 siegħa kienet ta' madwar 0.05 % tad-doża (31.5 % gCV) wara l-ġhoti orali u madwar 1.4 % tad-doża (24.2 % gCV) wara l-ġhoti ġol-vini; it-tneħħija mill-kliwi kienet ta' 20 mL/min (32.6 % gCV). Ir-rotta ewlenija tal-eliminazzjoni tar-radjuattività assoċjata mal-mediċina wara l-ġhoti orali ta' [¹⁴C] nintedanib kienet permezz ta' tneħħija mal-ippurgar/biljari (93.4 % tad-doża, 2.61 % gCV). Il-kontribuzzjoni tat-tneħħija mill-kliwi għat-tneħħija totali kienet baxxa (0.649 % tad-doża, 26.3 % gCV). L-irkupru globali ġie kkunsidrat li kien komplut (aktar minn 90 %) fi żmien 4 ijiem wara d-dożaġġ. Il-*half-life* terminali ta' nintedanib kienet bejn 10 u 15-il siegħa (gCV % madwar 50 %).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika (PK, *pharmacokinetics*) ta' nintedanib tista' tiġi kkunsidrata bħala lineari fir-rigward taż-żmien (i.e. id-*data* minn doża waħda tista' tiġi estrapolata għal *data* minn doži multipli). L-akkumulazzjoni wara għoti multipli kienet ta' 1.04 drabi għas- C_{max} u 1.38 darba għall-AUC_τ. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' nintedanib baqgħu stabbli għal aktar minn sena.

Trasport

Nintedanib huwa substrat ta' P-gp. Għall-potenzjal tal-interazzjoni ta' nintedanib ma' dan it-trasportatur, ara sezzjoni 4.5. Intwera li nintedanib mhuwiex substrat jew inibitur ta' OATP-1B1,

OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, jew MRP-2 *in vitro*. Barra minn hekk Nintedanib ma kienx substrat ta' BCRP Ġie osservat potenzjal inibitorju dgħajjed biss fuq OCT-1, BCRP, u P-gp *in vitro*, li hu kkunsidrat li hu ta' rilevanza klinika baxxa. L-istess japplika għal nintedanib billi hu substrat ta' OCT-1.

Analizi Farmakokinetika tal-Popolazzjoni f'popolazzjonijiet speċjali

Il-proprietajiet PK ta' nintedanib kienu simili f'voluntiera f'saħħithom, pazjenti b'IPF, pazjenti b'ILDs kroniċi oħra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv, pazjenti b'SSc-ILD, u pazjenti bil-kanċer. Ibbażat fuq ir-riżultati ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni (PopPK, *population PK*) f'pazjenti b'IPF u kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (NSCLC, *non small cell lung cancer*) (N = 1 191) u investigazzjonijiet deskrittivi, l-esponiment għal nintedanib ma ġiex influwenzat mis-sess tal-persuna (piż tal-ġisem ikkoreġut), indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi (stmat mit-tneħħija tal-krejinina), il-konsum ta' alkoħol, u l-ġenotip tal-P-gp.

L-analiżi tal-PopPK indikaw effetti moderati fuq l-esponiment għal nintedanib li jiddependu fuq l-età, il-piż tal-ġisem, u r-razza (ara taħt). Ibbażat fuq il-varjabilità għolja tal-esponiment bejn l-individwi, effetti moderati osservati huma kkunsidrati bħala mhux klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.4).

Età

L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età. L-AUC_{τ,ss} naqset b'16 % għal pazjent ta' 45 sena u żdiedet bi 13 % għal pazjent ta' 76 sena imqabbel ma' pazjent b'età medjana ta' 62 sena. Il-medda tal-età koperta mill-analiżi kienet ta' 29 sa 85 sena; madwar 5 % tal-popolazzjoni kienu akbar minn 75 sena. Ibbażat fuq mudell tal-PopPK, żieda fl-esponiment għal nintedanib ta' madwar 20-25 % ġiet osservata f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena meta mqabbel ma' pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tal-analiżi tad-*data* farmakokinetika tal-istudju InPedILD (1199-0337), l-ġhoti orali ta' nintedanib skont l-algoritmu tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż wassal għal esponiment fil-medda osservata f'pazjenti adulti. L-esponimenti tal-AUC_{τ,ss} medja ġeometrika (koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni) osservati kienu ta' 175 ng/mL·siegħa (85.1 %) u 167 ng/mL·siegħa (83.6 %) f'10 pazjenti b'età minn 6 snin sa 11-il sena u 23 pazjent b'età minn 12 sa 17-il sena, rispettivament.

Analiżi tal-esponiment u r-rispons tad-*data* tal-istudju InPedILD indikat relazzjoni simili għal E_{max} bejn l-esponiment u l-FVC % imbassra kif ukoll il-puntegġ Z tal-FVC, appoġġjata minn *data* mill-adulti. Għall-FVC % imbassra, l-EC₅₀ kienet ta' 4.4 ng/mL (żball standard relattiv: 28.6 %), filwaqt li għall-puntegġ Z tal-FVC, l-EC₅₀ kienet ta' 5.0 ng/mL (żball standard relattiv: 75.3 %).

Nintedanib ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti b'indeboliment tal-fwied.

Fi tfal u adolexxenti b'ILD li tikkawża fibrozi u indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh klassi A), l-immudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni jindika li t-tnaqqis tad-doża rakkomandat (ara sezzjoni 4.2) iwassal għal esponimenti konsistenti ma' esponimenti għal nintedanib f'pazjenti adulti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh klassi A) bid-doża mnaqqsa rakkomandata rispettiva.

Piż tal-ġisem

Ġiet osservata korrelazzjoni inversa bejn il-piż tal-ġisem u l-esponiment għal nintedanib. L-AUC_{τ,ss} żdiedet b'25 % għall-pazjent ta' 50 kg (il-5 perċentil) u naqset b'19 % għal pazjent ta' 100 kg (il-95 perċentil) meta mqabbel ma' pazjent b'piż medju ta' 71.5 kg.

Razza

L-esponiment medju tal-popolazzjoni għal nintedanib kien 33-50 % oghla f'pazjenti Ċiniżi, Tajwaniżi, u Indjani u 16 % oghla f'pazjenti Ġappuniżi, filwaqt li kien 16-22 % aktar baxx fil-Koreani meta

mqabbel mal-Kawkasi (piż tal-gisem ikkoregūt). *Data* minn individwi suwed kienet limitata ħafna, iżda fl-istess medda bħal dik għal Kawkasi.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju ddedikat ta' fażi I b'doża waħda u meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom, l-esponiment għal nintedanib abbażi tas- C_{max} u l-AUC kien 2.2 drabi oghla f'voluntiera b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child Pugh A; CI ta' 90 % 1.3-3.7 għal C_{max} u 1.2-3.8 għal-AUC, rispettivament). F'voluntiera b'indeboliment tal-fwied moderat (Child Pugh B), l-esponiment kien 7.6 drabi oghla fuq il-bażi tas- C_{max} (CI ta' 90 % 4.4-13.2) u 8.7 drabi oghla (CI ta' 90 % 5.7-13.1) fuq il-bażi tal-AUC, rispettivament, meta mqabbel ma' dak ta' voluntiera f'saħħithom. Individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh C) ma ġewx studjati.

Trattament flimkien ma' pirfenidone

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, it-trattament konkomitanti ta' nintedanib flimkien ma' pirfenidone kien investigat f'pazjenti b'IPF. Grupp 1 irċieva doża waħda ta' 150 mg nintedanib qabel u wara žieda għal 801 mg pirfenidone tliet darbiet kuljum fi stat fiss (N = 20 pazjent ittrattati). Grupp 2 irċieva trattament fi stat fiss ta' 801 mg pirfenidone tliet darbiet kuljum u kellu profil tal-PK qabel u wara mill-inqas 7 t'ijiem ta' trattament kongunt b'150 mg nintedanib darbtejn kuljum (N = 17-il pazjent ittrattat).

Fi grupp 1, il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI – *confidence interval*) ta' 90 %) kienu 93 % (57 %-151 %) u 96 % (70 %-131 %) għal C_{max} u AUC_{0-tz} ta' nintedanib, rispettivament (n = 12 għal paragun intraindividwali). Fi grupp 2, il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (CI ta' 90 %) kienu 97 % (86 %-110 %) u 95 % (86 %-106 %) għal $C_{max, ss}$ u $AUC_{\tau, ss}$ ta' pirfenidone, rispettivament (n = 12 għal paragun intraindividwali).

Abbażi ta' dawn ir-riżultati, m'hemmx evidenza ta' interazzjoni farmakokinetika rilevanti bejn medicċina u oħra bejn nintedanib u pirfenidone meta jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Trattament flimkien ma' bosentan

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, ġie investigat trattament ta' nintedanib flimkien ma' bosentan f'voluntiera f'saħħithom. Individwi rċievew doża waħda ta' 150 mg nintedanib qabel u wara dożaġġ multiplu ta' 125 mg bosentan darbtejn kuljum fi stat fiss. Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI – *confidence interval*) ta' 90 %) kienu 103 % (86 % – 124 %) u 99 % (91 % – 107 %) għas- C_{max} u l-AUC_{0-tz} ta' nintedanib, rispettivament (n = 13), li jindikaw li l-għoti ta' nintedanib flimkien ma' bosentan ma biddilx il-farmakokinetika ta' nintedanib.

Trattament flimkien ma' kontraċettivi ormonali orali

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, pazjenti nisa b'SSc-ILD irċievew doża waħda ta' kombinazzjoni ta' 30 µg ethinylestradiol u 150 µg levonorgestrel qabel u wara dożaġġ darbtejn kuljum ta' 150 mg nintedanib għal mill-inqas 10 ijiem. Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI – *confidence interval*) ta' 90 %) kienu 117 % (108 % – 127 %; C_{max}) u 101 % (93 % – 111 %; AUC_{0-tz}) għal ethinylestradiol u 101 % (90 % – 113 %; C_{max}) u 96 % (91 % – 102 %; AUC_{0-tz}) għal levonorgestrel, rispettivament (n = 15), li jindikaw li l-għoti flimkien ta' nintedanib m'għandu l-ebda effett rilevanti fuq l-esponiment fil-plażma ta' ethinylestradiol u levonorgestrel.

Relazzjoni tal-esponiment mar-rispons

Analizi tal-esponiment u r-rispons ta' pazjenti b'IPF u ILDs kroniċi oħra li jikkawżaw fibroži b'fenotip progressiv, tindika relazzjoni dgħajfa bejn l-esponiment fil-plażma għal nintedanib u židiet fl-ALT u/jew AST. Id-doża attwali mogħtija tista' tkun ta' tbassir aħjar tar-riskju li tiżviluppa dijarea ta' kwalunkwe intensità, anke jekk l-esponiment tal-plażma bħala fattur li jiddetermina r-riskju ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.4).

Għall-analiżi tal-esponiment u r-rispons fil-popolazzjoni pedjatrika, ara s-subsezzjoni popolazzjoni pedjatrika.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

Studji dwar tossiċità ta' doża waħda fil-firien u fil-ġrieden indikaw potenzjal tossiku akut baxx ta' nintedanib. Fi studji tossikoloġiċi b'dożi ripetuti f'firien frieħ, kienu osservati bidliet irriversibbli fl-enamel u d-dentin fl-inċiżivi li jkunu qed jikbru b'rata mgħaġġla u b'mod kontinwu, iżda mhux fil-premolari jew fil-molari. Barra minn hekk, kien osservat thaxxin tal-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi matul il-fażijiet tat-tkabbir tal-ġhadam li kien reversibbli wara t-twaqqif. Dawn il-bidliet huma magħrufa minn inibituri oħrajn ta' VEGFR-2 u jistgħu jiġu kkunsidrati bħala effetti tal-klassi.

Id-dijarea u r-rimettar akkumpanjati minn konsum ta' ikel imnaqqas u telf tal-piż tal-ġisem, ġew osservati fi studji dwar it-tossiċità f'annimali mhux gerriema.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied fil-firien, fil-klieb u fix-xadini cynomolgus. Żidiet ħfief fl-enzimi tal-fwied, li ma kinux minhabba effetti avversi serji bħal dijarea, ġew osservati biss fix-xadini rhesus.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fil-firien, ġew osservati letalità għall-embriju u l-fetu u effetti teratoġeniċi f'livelli ta' esponiment inqas mill-esponiment uman bl-MRHD ta' 150 mg darbtejn kuljum. Ġew osservati wkoll effetti fuq l-iżvilupp tal-iskelettru assjali u fuq l-iżvilupp tal-arterji l-kbar b'livelli subterapewtiċi ta' esponiment.

Fil-fniek, ġew osservati letalità għall-embriju u l-fetu u effetti teratoġeniċi b'esponiment ta' madwar 3 darbiet oghla milli bl-MRHD, iżda diġà kienu osservati effetti ekwivoċi fuq l-iżvilupp tal-iskelettru assjali u l-qalb tal-embriju u l-fetu b'esponiment inqas minn dak bl-MRHD ta' 150 mg darbtejn kuljum.

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, ġew osservati effetti fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid b'esponiment iktar baxx minn dak bl-MRHD.

Studju dwar il-fertilità fl-irġiel u l-iżvilupp embrijoniku bikri sal-impjantazzjoni fil-firien, ma wera l-ebda effett fuq il-passaġġ riproduttiv fl-irġiel u l-fertilità fl-irġiel.

Fil-firien, ammonti żgħar ta' nintedanib radjutikkettat u/jew il-metaboliti tiegħu, tneħħew fil-halib (≤ 0.5 % tad-doża mogħtija).

Minn studji dwar il-karċinoġeniċità li damu sentejn fil-ġrieden u l-firien, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku ta' nintedanib.

Studji ġenotossiċi ma indikaw l-ebda potenzjal mutageniku għal nintedanib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Triglycerides ta' katina medja
Lauroyl macroglycerides
Soya lecithin (E322)

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Glycerol (E422)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide ahmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)

Stampar bl-iswed

Shellac
Iron oxide iswed (E172)
Ammonium hydroxide
Propylene glycol (E1520)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti tal-folji tal-aluminju/aluminju b'doża waħda li fihom 30×1 u 60×1 kapsula ratba.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

F'każ li tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, l-idejn għandhom jinhaslu immedjatement b'ħafna ilma (ara sezzjoni 4.2).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Nintedanib Viartis 100 mg kapsuli rotob

EU/1/25/1959/001

EU/1/25/1959/002

Nintedanib Viatris 150 mg kapsuli rotob

EU/1/25/1959/003

EU/1/25/1959/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: {JJ xahar SSSS}

Data tal-aħħar tiġdid: {JJ xahar SSSS}

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Viatrix Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Il-Ġermanja

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komarom
2900, L-Ungerija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nintedanib Viatris 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula ratba fiha nintedanib esilate ekwivalenti għal 100 mg nintedanib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli rotob

30 × 1 kapsula ratba

60 × 1 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nintedanib Viartis 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja b'doża wahda

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nintedanib Viatris 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nintedanib Viatris 150 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula ratba fiha nintedanib esilate ekwivalenti għal 150 mg nintedanib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli rotob

30 × 1 kapsula ratba

60 × 1 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nintedanib Viartis 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja b'doża wahda

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nintedanib Viatris 150 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Nintedanib Viatris 100 mg kapsuli rotob
Nintedanib Viatris 150 mg kapsuli rotob
nintedanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Nintedanib Viatris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nintedanib Viatris
3. Kif għandek tiehu Nintedanib Viatris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Nintedanib Viatris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Nintedanib Viatris u għalxiex jintuża

Nintedanib Viatris fih is-sustanza attiva nintedanib, medicina li tagħmel parti mill-klassi tal-hekk imsejha inibituri ta' tyrosine kinase, u jintuża għat-trattament tal-mard li ġej:

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis) fl-adulti

IPF hija kundizzjoni fejn it-tessut fil-pulmun tiegħek jehxien, jibbies u jiżviluppa ċikatriċi maż-żmien. Bħala riżultat, iċ-ċikatriċi jnaqqsu l-kapaċità li tittrasferixxi ossiġenu mill-pulmun għad-demm u jsir diffiċli li tiehu n-nifs fil-fond. Nintedanib Viatris jgħin biex inaqqs aktar ċikatriċi u twebbis tal-pulmun.

Mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv fl-adulti

Minbarra IPF, hemm kondizzjonijiet oħra li fihom it-tessut fil-pulmuni tiegħek jehxien, jibbies, u jiffirma ċikatriċi maż-żmien (fibrozi tal-pulmun) u jkompli jmur għall-aġġar (fenotip progressiv). Eżempji ta' dawn il-kondizzjonijiet huma pulmonite kkawżata minn sensitività eċċessiva, ILDs awtoimmuni (eż. ILD assoċjata ma' artrite rewmatojde), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speċifikata, pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiġi kklassifikata u ILDs oħra. Nintedanib Viatris jgħin biex inaqqs l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

Mard klinikament sinifikanti u progressiv tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi fit-tfal u fl-adolesxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena.

Fibrozi tal-pulmun tista' ssehh f'pazjenti b'Mard tal-Interstizju tal-Pulmun tat-Tfulija (chILD, *Childhood Interstitial Lung Disease*). Meta dan ikun il-każ, it-tessut fil-pulmuni tat-tfal u l-adolesxenti jehxien, jibbies u jiffirma ċikatriċi maż-żmien. Nintedanib jgħin biex inaqqs l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*) fl-adulti, adolesxenti u tfal b'età minn 6 snin 'il fuq

Sklerozi sistemika (SSc, *systemic sclerosis*), magħrufa wkoll bħala skleroderma (u sklerozi sistemika tal-minorenni fit-tfal u l-adolesxenti), hija marda awtoimmuni kronika rari li taffettwa t-tessut konnettiv f'ħafna partijiet tal-ġisem. SSc tikkawża fibrozi (ċikatriċi u ebusija) tal-ġilda u organi interni

ohra bhall-pulmuni. Meta l-pulmuni jkunu affettwati minn fibrozi, din tissejjah marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*), u għalhekk il-kondizzjoni tissejjah SSc-ILD. Fibrozi fil-pulmuni tnaqqas il-ħila li jiġi ttrasferit l-ossiġenu fin-nixxiegha tad-demm fil-ġisem, u l-kapaċità li wiehed jiehu n-nifs titnaqqas. Nintedanib Viatris jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nintedanib Viatris

Tihux Nintedanib Viatris

- jekk inti tqila.
- jekk inti allergiku għal nintedanib, karawett jew sojja, jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Nintedanib Viatris:

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliewi, jew jekk kienet osservata żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek,
- jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu medicini li jraqu d-dem (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjeni emboli tad-dem,
- jekk tiehu pirfenidone peress li dan jista' jżid ir-riskju li jkollok dijarea, dardir, rimettar u problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi bil-qalb (pereżempju attakk tal-qalb),
- jekk kellek operazzjoni riċenti. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, it-trattament tiegħek b'Nintedanib Viatris normalment jitwaqqaf għal xi żmien jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek terġa' tibda it-trattament tiegħek b'din il-medicina.
- jekk għandek pressjoni tad-dem għolja,
- jekk għandek pressjoni tad-dem għolja b'mod mhux normali fil-kanali tad-dem tal-pulmuni (pressjoni pulmonari għolja),
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-dem) jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-dem.

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-dem, pereżempju biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riżultati ta' dawn it-testijiet u se jiddeċiedi jekk inti tistax tirċievi Nintedanib Viatris.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tiehu din il-medicina :

- jekk ikollok id-dijarea. It-trattament tad-dijarea minn kmieni huwa importanti (ara sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli');
- jekk tirremetti jew thossok ma tiflaħx (nawsja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kulur it-te), uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbenġel b'mod aktar faċli minn normal, jew thossok għajjien. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied;
- jekk ikollok uġiġħ sever fl-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk kellek ulċeri peptiċi jew mard divertikulari fil-passat, jew qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'medicini anti-infjammatorji (NSAIDs) (li jintużaw biex jittrattaw l-uġiġħ u n-nefha) jew sterojdi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allergiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk għandek tahlita ta' uġiġħ sever jew brim fl-istonku tiegħek, demm ahmar fl-ippurgar tiegħek jew dijarea għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn provvista ta' demm inadegwata;

- jekk thoss uġigh, nefha, hmura, shana fi driegħ/rigħel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demmm f'wahda mill-vini tiegħek (tip ta' kanal tad-demmm);
- jekk ikollok għafis jew uġigh fis-sider, normalment fuq in-naħa tax-xellug tal-ġisem, uġigh fl-għonq, fix-xedaq, fl-ispalla jew driegħ, tahbit mgħaġġel tal-qalb, qtugħ ta' nifs, nawsja, rimettar, għaliex dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri;
- jekk ikollok tbengħil, fsada, deni, għeja u konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjal ta' ħsara fil-kanali tad-demmm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*);
- jekk ikollok sintomi bħal uġigh ta' ras, tibdil fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħjufija fi driegħ jew rigħel, bi jew mingħajr pressjoni għolja. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni tal-moħħ imsejha sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*).

Tfal u adolexxenti

Nintedanib Viatris m'għandux jittiehed minn tfal ta' inqas minn 6 snin.

It-tabib tiegħek jista' jeżamina s-snien b'mod regolari mill-inqas kull 6 xhur sakemm l-iżvilupp tas-snien ikun komplut, u jimmonitorja t-tkabbir tiegħek kull sena (permezz ta' immaġini tal-għadam) waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Medicini oħra u Nintedanib Viatris

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, inklużi medicini li ġejjin mill-ħxejjex u medicini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Nintedanib Viatris jista' jinteraġixxi ma' ċerti medicini oħrajn. Il-medicini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jżidu l-livelli ta' nintedanib fid-demmm tiegħek, u b'hekk jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli'):

- medicina li tintuża biex tittratta infezzjonijiet fungali (ketoconazole)
- medicina li tintuża biex tittratta infezzjonijiet batterjali (erythromycin)
- medicina li taffettwa s-sistema immuni tiegħek (cyclosporine)

Il-medicini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demmm tiegħek u għalhekk jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Nintedanib Viatris:

- antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulożi (rifampicin)
- medicini biex jittrattaw l-aċċessjonijiet (carbamazepine, phenytoin)
- medicina li ġejja mill-ħxejjex għat-trattament tad-depressjoni (St. John's Wort)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tqala

Tiħux din il-medicina waqt it-tqala, għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek u tikkawża difetti tat-twelid.

Għandek tagħmel test tat-tqala biex jiġi żgurat li m'intix tqala qabel ma tibda t-trattament b'Nintedanib Viatris. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdwu jiehdu Nintedanib Viatris waqt li jkunu qed jiehdu Nintedanib Viatris u għal mill-inqas 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.
- Għandek tiddiskuti l-metodi l-aktar adattati ta' kontraċezzjoni għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli għall-kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qed tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.

- Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt it-trattament b'Nintedanib Viatris.

Treddiġh

Treddax waqt it-trattament b'Nintedanib Viatris għax jista' jkun hemm riskju ta' ħsara lit-tarbija li qed tiġi mreda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nintedanib Viatris jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx.

Nintedanib Viatris fiħ soya lecithin

Jekk inti allergiku għas-sojja jew il-karawett, tiħux din il-medicina (ara sezzjoni 2, taħt 'Tiħux Nintedanib Viatris').

3. Kif għandek tiehu Nintedanib Viatris

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk iġollok xi dubju.

Hu l-kapsuli darbtejn kuljum bejn wieħed u ieħor f'intervall ta' madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin fl-istess hin kuljum, pereżempju kapsula waħda filgħodu u kapsula waħda filgħaxija. Dan jiżgura li ammont kostanti ta' nintedanib jinżamm fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm tiegħek. Ibla' l-kapsuli shah mal-ilma u tomghodx il-kapsuli. Huwa rakkomandat li tiehu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla. Tiftaħx u tfarrakx il-kapsula (ara sezzjoni 5, taħt 'Kif taħžen Nintedanib Viatris'). Biex tibla' b'mod aktar faċli, tista' tiehu l-kapsuli flimkien ma' ammont żgħir (kuċċarina waħda) ta' ikel artab kiesaħ jew f'temperatura tal-kamra, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina taċ-ċikkulata. Ibla' l-kapsula immedjatement u tomghodhiex, biex tiżgura li tibqa' intatta.

Adulti

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda ta' 100 mg jew kapsula waħda ta' 150 mg, darbtejn kuljum (total ta' 200 mg jew 300 mg kuljum).

Tiħux aktar mid-doża rakkomandata ta' 200 mg jew 300 mg kuljum.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata (ara effetti sekondarji possibbli fis-sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Nintedanib Viatris jew jagħtik parir twaqqaf Nintedanib Viatris. M'għandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf it-trattament waħdek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Id-doża rakkomandata tiddependi mill-piż tal-pazjent.

Għid lit-tabib tiegħek jekk f'xi żmien matul it-trattament il-piż tal-pazjent ikun ta' inqas minn 13.5 kg.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi fil-fwied.

It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża t-tajba. It-tabib tiegħek jista' jagħgusta d-doża hekk kif it-trattament javvanza.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata tal-kapsuli Nintedanib Viatris kuljum (ara effetti sekondarji possibbli fis-sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Nintedanib Viatris.

Tnaqqasx id-doża u twaqqafx it-trattament waħdek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel:

Dożaġġ ibbażat fuq il-piż għall-kapsuli nintedanib fi tfal u adolesxenti:

Firxa tal-piż f'kilogrammi (kg)	Doża ta' Nintedanib f'milligrammi (mg)
13.5 - 22.9 kg	50 mg (żewġ kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum
23.0 - 33.4 kg	75 mg (tliet kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum

Firxa tal-piż f'kilogrammi (kg)	Doża ta' Nintedanib f'milligrammi (mg)
33.5 - 57.4 kg	100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew erba' kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum
57.5 kg u aktar	150 mg (kapsula waħda ta' 150 mg jew sitt kapsuli ta' 25 mg [#]) darbtejn kuljum

[#]Nintedanib Viatris huwa disponibbli biss bħala kapsuli rotob ta' 100 mg u 150 mg. Għalhekk, mhux possibbli li tagħti Nintedanib Viatris lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas minn doża shiħa ta' 100 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħra ta' nintedanib li joffru din l-għażla.

Jekk tiehu Nintedanib Viatris aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Nintedanib Viatris

Tiħux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tiehu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tiehu d-doża li jkun imiss ta' Nintedanib Viatris kif ippjanat fil-hin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Nintedanib Viatris

Tieqafx tiehu Nintedanib Viatris mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għal din il-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Huwa meħtieġ li toqgħod attent hafna jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt it-trattament b'Nintedanib Viatris:

Dijarea (*komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn pazjent 1 minn kull 10*):

Id-dijarea tista' twassal għal deidratazzjoni: telf ta' fluwidu u mluha importanti (elettroliti, bħal sodium jew potassium) mill-ġisem tiegħek. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. Ibda trattament adattat kontra d-dijarea, eż. b'loperamide, kemm jista' jkun malajr.

L-effetti sekondarji l-oħra li ġejjin ġew osservati waqt it-trattament b'din il-medicina.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek.

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*)

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Uġigh fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-zaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Rimettar
- Telf ta' aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Fsada
- Raxx
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Pressjoni għolja
- Suffejra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Hakk
- Attak ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demm jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demm (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġigh ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Telf ta' aptit
- Uġigh fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-zaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Tnaqqis fil-piż
- Pressjoni għolja
- Fsada
- Problemi serji fil-fwied
- Raxx
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Suffejra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Hakk
- Attakk ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demm jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demm (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġigh ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*)

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Ugigh fil-parti t'isfel tal-gisem (fiz-zaqq)
- Rizultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Fsada
- Pressjoni gholja
- Telf t'aptit
- Tnaqqis fil-piz
- Ugigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Insufficjenza tal-kliewi
- Ghadd ta' plejlits baxx (tromboцитopenija)
- Raxx
- Hakk

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Attakk ta' qalb
- Pankreatite
- Suffejra, li hija kulur isfar tal-gilda u tal-abjad tal-ghajnejn minhabba livelli gholjin ta' bilirubina
- Tkabbir u dghufija ta' hajt ta' kanal tad-demmi jew ticrita f'hajt ta' kanal tad-demmi (anewrizmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Telf ta' xaghar (alopecija)
- Zieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tieghek (proteinurja)
- Kundizzjoni tal-mohh b'sintomi bhal ugigh ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, accessjoni jew disturbi newrologici ohra bhal dghufija fi driegh jew rigel, bi jew minghajr pressjoni gholja (sindrome ta' encefalopatija reversibbli posterjuri)

Mard tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawza fibrozi fit-tfal u l-adolesxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolesxenti kienu simili ghall-effetti sekondarji f'pazjenti adulti. Kellem lit-tabib tieghek jekk ikollok xi effett sekondarju.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Nintedanib Viatris

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuħa jew jekk kapsula tkun miksura. Jekk tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatament b'ħafna ilma (ara sezzjoni 3).

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fi Nintedanib Viatris

- Is-sustanza attiva hi nintedanib.

Kull kapsula ratba ta' Nintedanib Viatris 100 mg fiha nintedanib esilate ekwivalenti għal 100 mg nintedanib.

Kull kapsula ratba ta' Nintedanib Viatris 150 mg fiha nintedanib esilate ekwivalenti għal 150 mg nintedanib.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula: Triglycerides ta' katina medja, lauroyl macroglycerides u soya lecithin (E322).

Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol (E422), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172) u iron oxide isfar (E172).

Stampar bl-iswed: Shellac, iron oxide iswed (E172), ammonium hydroxide u propylene glycol (E1520).

Kif jidher Nintedanib Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Nintedanib Viatris 100 mg kapsuli rotob huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur il-ħawħ, opaki, tawwalin, stampati b'"JF1", u madwar 16 mm × 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg kapsuli rotob huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur kannella, opaki, tawwalin, stampati b'"JF2", u madwar 18 mm × 7 mm.

Nintedanib Viatris huwa disponibbli f'folji b'doża waħda li fihom 30 × 1 u 60 × 1 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Viatis Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Il-Ġermanja

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komarom
2900, L-Ungerija

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.