

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nintedanib Viatris 100 mg mäkké kapsuly
Nintedanib Viatris 150 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nintedanib Viatris 100 mg mäkké kapsuly

Každá mäkká kapsula obsahuje nintedaníbium-ezylát zodpovedajúci 100 mg nintedanibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 100 mg mäkká kapsula obsahuje 1,2 mg sójového lecitínu.

Nintedanib Viatris 150 mg mäkké kapsuly

Každá mäkká kapsula obsahuje nintedaníbium-ezylát zodpovedajúci 150 mg nintedanibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 150 mg mäkká kapsula obsahuje 1,8 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula).

Nintedanib Viatris 100 mg mäkké kapsuly

Nintedanib Viatris 100 mg mäkké kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne, mäkké želatínové kapsuly broskyňovej farby s vytlačeným nápisom „JF1“ a s veľkosťou približne 16 mm × 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg mäkké kapsuly

Nintedanib Viatris 150 mg mäkké kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne, mäkké želatínové kapsuly hnedej farby s vytlačeným nápisom „JF2“ a s veľkosťou približne 18 mm × 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nintedanib Viatris je indikovaný dospelým na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF).

Nintedanib Viatris je tiež indikovaný dospelým na liečbu iných chronických fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (*Interstitial Lung Diseases*, ILD) s progresívnym fenotypom (pozri časť 5.1).

Nintedanib Viatris je indikovaný deťom a dospievajúcim vo veku 6 až 17 rokov na liečbu klinicky významných, progresívnych fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (ILD) (pozri časť 4.2 a 5.1).

Nintedanib Viatris je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 6 rokov a starším na liečbu systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (*Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease*, SSc-ILD).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí: Liečbu majú začať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou ochorení, pre ktoré je nintedanib schválený.

Pediatrickí pacienti: Liečba sa má začať len po zahrnutí multidisciplinárneho tímu (lekári, rádiológovia, patológovia) so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (ILD).

Dávkovanie

Dospelí

- *Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)*
- *Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom*
- *Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)*

Odporúčaná dávka je 150 mg nintedanibu dvakrát denne, podávaná s odstupom približne 12 hodín. Dávka 100 mg dvakrát denne sa odporúča u pacientov, ktorí netolerujú dávku 150 mg dvakrát denne.

Ak sa dávka vynechá, podávanie sa má obnoviť v ďalšom plánovanom termíne v odporúčanej dávke. Ak sa dávka vynechá, pacient nemá užiť dávku navyše. Maximálna odporúčaná denná dávka 300 mg sa nemá prekročiť.

Úpravy dávky

Okrem prípadnej potrebnej symptomatickej liečby môže manažment nežiaducich reakcií nintedanibu (pozri časti 4.4 a 4.8) zahŕňať zníženie dávky a dočasné prerušenie liečby, až kým nedôjde k zlepšeniu špecifickej nežiaducej reakcie na úroveň, ktorá umožní pokračovať v liečbe. Liečba nintedanibom sa môže obnoviť v plnej dávke (150 mg dvakrát denne u dospelých pacientov) alebo v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne u dospelých pacientov). Ak dospelý pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denne, liečba nintedanibom sa má ukončiť.

Ak napriek vhodnej podpornej liečbe (vrátane antiemetickej liečby) naďalej pretrváva hnačka, nevoľnosť a/alebo vracanie, môže sa vyžadovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba sa môže obnoviť zníženou dávkou (100 mg dvakrát denne u dospelých pacientov) alebo plnou dávkou (150 mg dvakrát denne u dospelých pacientov). V prípade, že napriek symptomatickej liečbe závažná hnačka, nevoľnosť a/alebo vracanie pretrváva, má sa liečba nintedanibom ukončiť (pozri časť 4.4).

V prípade prerušenia spôsobených zvýšením hladín aspartátaminotransferázy (AST) alebo alanínaminotransferázy (ALT) na $> 3 \times$ hornej hranice normálu (*Upper Limit of Normal*, ULN) sa má po návrate hladiny transamináz na východiskové hodnoty liečba nintedanibom znovu začať v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne u dospelých pacientov), ktorá sa potom môže zvýšiť na plnú dávku (150 mg dvakrát denne u dospelých pacientov) (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pre špecifické odporúčania týkajúce sa zníženia dávky pre manažment nežiaducich reakcií u pediatrickej populácie pozri tabuľku 1.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov

- *Liečba klinicky významných, progresívnych fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (ILD)*
- *Liečba systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)*

Rast sa musí pravidelne sledovať a u pacientov s otvorenými epifýzami sa odporúča hodnotenie zmien epifýzových rastových platničiek prostredníctvom každoročného zobrazovania kostí. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy poruchy rastu alebo zmeny epifýzových rastových platničiek, treba zvážiť prerušenie liečby (pozri časti 4.4 a 4.8).

Musí sa pravidelne vykonávať orálne zubné vyšetrenie, a to najmenej každých 6 mesiacov, až kým sa vývoj zubov neukončí (pozri časti 4.4 a 4.8).

Odporúčaná dávka nintedanibu pre pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov sa zakladá na telesnej hmotnosti pacienta a podáva sa dvakrát denne, s odstupom približne 12 hodín (pozri tabuľku 1). Dávka sa má v priebehu liečby upraviť podľa telesnej hmotnosti.

Tabuľka 1: Odporúčanie pre dávku a zníženú dávku nintedanibu v miligramoch (mg) podľa telesnej hmotnosti v kilogramoch (kg) pre pediatrických pacientov vo veku 6 rokov až 17 rokov

Rozsah telesnej hmotnosti	Dávka nintedanibu	Znížená dávka nintedanibu *
13,5** – 22,9 kg	50 mg (dve 25 mg [#] kapsuly) dvakrát denne	25 mg [#] (jedna 25 mg [#] kapsula) dvakrát denne
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri 25 mg [#] kapsuly) dvakrát denne	50 mg (dve 25 mg [#] kapsuly) dvakrát denne
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna 100 mg kapsula alebo štyri 25 mg [#] kapsuly) dvakrát denne	75 mg (tri 25 mg [#] kapsuly) dvakrát denne
57,5 kg a viac	150 mg (jedna 150 mg kapsula alebo šesť 25 mg [#] kapsúl) dvakrát denne	100 mg (jedna 100 mg kapsula alebo štyri 25 mg [#] kapsuly) dvakrát denne
* Znížená dávka sa odporúča u detí a dospievajúcich s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) a na manažment nežiaducich reakcií u pediatrickej populácie. Pre viac informácií o manažmente nežiaducich liekových reakcií pozri vyššie.		
** Telesná hmotnosť nižšia ako 13,5 kg: V prípade, že u pacienta dôjde k zníženiu telesnej hmotnosti pod 13,5 kg, sa má liečba prerušiť.		

[#]Nintedanib Viartis je k dispozícii len vo forme 100 mg a 150 mg mäkkých kapsúl. Preto nie je možné podávať Nintedanib Viartis pediatrickým pacientom, ktorí potrebujú dávku nižšiu ako celých 100 mg. Ak sa vyžaduje alternatívna dávka, majú sa použiť iné lieky s obsahom nintedanibu, ktoré túto možnosť ponúkajú.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti lieku. U starších pacientov nie je *a-priori* potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov je pravdepodobnejšie, že budú kvôli manažmentu nežiaducich účinkov potrebovať zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky. U dospelých a pediatrických pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa bezpečnosť, účinnosť ani farmakokinetické vlastnosti nintedanibu neskúmali.

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je odporúčaná dávka nintedanibu 100 mg dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín. U pediatrických pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) sa odporúča znížená začiatková dávka (pozri tabuľku 1). U dospelých a pediatrických pacientov s miernou poruchou funkcie pečene

(Child-Pugh A) je potrebné na manažment nežiaducich reakcií zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U dospelých a pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh B a C sa bezpečnosť a účinnosť nintedanibu neskúmali. Liečba dospelých a pediatrických pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) a závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) nintedanibom sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť nintedanibu sa neskúmali u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov. Preto sa liečba nintedanibom u detí vo veku menej ako 6 rokov neodporúča. Nintedanib sa neskúmal u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13,5 kg, a preto sa neodporúča u tejto populácie (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Nintedanib Viatrix je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú užívať s jedlom, prehĺtať zapíjané vodou vcelku a nemajú sa žuť. Kapsula sa nemá otvárať ani drviť (pozri časť 6.6).

Kapsuly Nintedanib Viatrix sa môžu užívať s malým množstvom (jedna čajová lyžička) mäkkého jedla, studeného alebo izbovej teploty, ako je jablkové pyré alebo čokoládový pudíng, a musia sa okamžite prehltnúť nepožuté, aby sa zaistilo, že kapsula zostane celá.

4.3 Kontraindikácie

- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Precitlivosť na nintedanib, arašidy alebo sóju, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Tento liek obsahuje sójový lecitín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Hnačka

V klinických skúšaníach bola najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou gastrointestinálneho traktu hnačka (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov bola táto nežiaduca reakcia miernej až stredne silnej intenzity a vyskytla sa v priebehu prvých 3 mesiacov liečby.

Po uvedení na trh boli hlásené závažné prípady hnačky vedúce k dehydratácii a poruchám elektrolytovej rovnováhy. Pacientov treba začať liečiť pri prvých prejavoch poskytnutím dostatočnej hydratácie a podaním antidiaríí, napr. loperamidu, a môže sa vyžadovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba nintedanibom sa môže obnoviť v zníženej dávke alebo v plnej dávke (pozri časť 4.2). V prípade, že napriek symptomatickej liečbe silná hnačka pretrváva, má sa liečba nintedanibom ukončiť.

Nevôľnosť a vracanie

Často hlásenými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami boli nevoľnosť a vracanie (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov s nevoľnosťou a vracaním bola táto udalosť miernej až stredne silnej intenzity. V klinických skúšaníach viedla nevoľnosť k ukončeniu liečby nintedanibom u až 2,1 % pacientov a vracanie viedlo k ukončeniu liečby nintedanibom u až 1,4 % pacientov.

Ak napriek náležitej podpornej starostlivosti (vrátane antiemetickojej liečby) príznaky pretrvávajú, môže sa vyžadovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba sa môže obnoviť v zníženej dávke alebo v plnej dávke (pozri časť 4.2 Úpravy dávky). V prípade, že závažné príznaky pretrvávajú, má sa liečba nintedanibom ukončiť.

Funkcia pečene

U pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa bezpečnosť a účinnosť nintedanibu neskúmali. Z tohto dôvodu sa liečba takýchto pacientov nintedanibom neodporúča (pozri časť 4.2). Na základe zvýšenej expozície sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií. Dospelí pacienti s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) majú byť liečení zníženou dávkou nintedanibu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Počas liečby nintedanibom boli pozorované prípady poškodenia pečene vyvolané liekom, vrátane ťažkého poškodenia pečene so smrteľným následkom. Väčšina hepatálnych udalostí sa vyskytne počas prvých troch mesiacov liečby. Preto sa majú pred začatím a počas prvého mesiaca liečby nintedanibom zisťovať hladiny pečeňových transamináz a bilirubínu. Pacienti sa potom majú sledovať v pravidelných intervaloch počas nasledujúcich dvoch mesiacov liečby a potom pravidelne, napr. pri každej návšteve pacienta alebo podľa klinickej indikácie.

Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (ALT, AST, krvná alkalická fosfatáza (ALP), gama-glutamyltransferáza (GGT), pozri časť 4.8) a bilirubínu bolo vo väčšine prípadov po znížení alebo prerušení dávky reverzibilné. Ak sa namerajú zvýšené hladiny transamináz (AST alebo ALT) $> 3 \times \text{ULN}$, odporúča sa dávku znížiť alebo liečbu nintedanibom prerušiť a pacienta dôkladne sledovať. Po návrate transamináz na východiskové hodnoty sa liečba nintedanibom môže obnoviť v plnej dávke alebo znovu začať pri zníženej dávke s následným zvýšením na plnú dávku (pozri časť 4.2 Úpravy dávky). Ak sú so zvýšením hladín pečeňových testov spojené klinické prejavy alebo príznaky poškodenia pečene, napr. žltáčka, liečba nintedanibom sa má natrvalo ukončiť. Treba preskúmať alternatívne príčiny zvýšených hladín pečeňových enzýmov.

Dospelí pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou ($< 65 \text{ kg}$), ázijská populácia a ženy majú vyššie riziko zvýšenia hladín pečeňových enzýmov. Expozícia nintedanibu sa lineárne zvyšovala s vekom pacienta, čo môže takisto viesť k vyššiemu riziku vzniku zvýšených hladín pečeňových enzýmov (pozri časť 5.2). Odporúča sa, aby boli pacienti s týmito rizikovými faktormi dôkladne sledovaní.

Funkcia obličiek

Pri použití nintedanibu boli hlásené prípady poruchy funkcie/zlyhania obličiek, ktoré mali v niektorých prípadoch smrteľné následky (pozri časť 4.8).

Pacienti sa majú počas liečby nintedanibom sledovať, pričom osobitnú pozornosť treba venovať pacientom s rizikovými faktormi poruchy funkcie/zlyhania obličiek. V prípade poruchy funkcie/zlyhania obličiek sa má zvážiť úprava liečby (pozri časť 4.2).

Hemorágia

Inhibícia receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*, VEGFR) sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania.

Do klinických skúšaní neboli zahrnutí pacienti so známym rizikom krvácania vrátane pacientov s dedičnou predispozíciou pre krvácanie alebo pacientov, ktorým je podávaná liečba plnou dávkou antikoagulancií. Nezávažné a závažné udalosti krvácania, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené v období po uvedení na trh (vrátane pacientov s liečbou alebo bez liečby antikoagulanciami alebo inými liekmi, ktoré by mohli spôsobiť krvácanie). Z tohto dôvodu majú byť títo pacienti liečení nintedanibom, iba ak predpokladaný prínos prevažuje potenciálne riziko.

Arteriálne tromboembolické udalosti

Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktom myokardu alebo nedávnou mozgovou príhodou v anamnéze. V klinických skúšaníach u dospelých pacientov boli arteriálne tromboembolické udalosti hlásené zriedkavo (nintedanib 2,5 % oproti placebo 0,7 % pre INPULSIS;

nintedanib 0,9 % oproti placebo 0,9 % pre INBUILD; nintedanib 0,7 % oproti placebo 0,7 % pre SENCIS). V skúšaní INPULSIS sa infarkt myokardu vyskytol u vyššieho percenta pacientov v skupine s nintedanibom (1,6 %) v porovnaní so skupinou s placebom (0,5 %), kým nežiaduce udalosti svedčiace o ischemickom ochorení srdca boli medzi skupinou s nintedanibom a skupinou s placebom vyvážené. V skúšaní INBUILD sa infarkt myokardu pozoroval s nízkou frekvenciou: nintedanib 0,9 % oproti placebo 0,9 %. V skúšaní SENCIS sa infarkt myokardu pozoroval s nízkou frekvenciou v skupine s placebom (0,7 %) a nepozoroval sa v skupine liečenej nintedanibom.

Pri liečbe pacientov s vyšším kardiovaskulárnym rizikom vrátane známeho ochorenia koronárnych artérií treba postupovať opatrne. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky akútnej ischemie myokardu, treba zvážiť prerušenie liečby.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy VEGF u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby nintedanibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Venózný tromboembolizmus

V klinických skúšaní nebolo u pacientov liečených nintedanibom pozorované žiadne zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu. Vplyvom mechanizmu účinku nintedanibu môžu mať pacienti zvýšené riziko tromboembolických udalostí.

Perforácie gastrointestinálneho traktu a ischemická kolitída

V klinických skúšaní u dospelých pacientov bola frekvencia pacientov s perforáciou až 0,3 % v oboch liečebných skupinách. Vplyvom mechanizmu účinku nintedanibu môžu mať pacienti zvýšené riziko perforácií gastrointestinálneho traktu. Prípady perforácie gastrointestinálneho traktu a prípady ischemickej kolitídy, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené v období po uvedení na trh. Pri liečbe pacientov s predchádzajúcim chirurgickým zákrokom v brušnej oblasti, predchádzajúcou peptickou ulceráciou v anamnéze, divertikulárnou chorobou alebo súbežne liečených kortikosteroidmi alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) treba byť obzvlášť opatrný. Užívanie nintedanibu sa má začať až po uplynutí minimálne 4 týždňov po chirurgickom zákroku v brušnej oblasti. Terapia nintedanibom sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie perforácia gastrointestinálneho traktu alebo ischemická kolitída. Výnimočne sa môže liečba nintedanibom znovu začať po úplnom vyriešení ischemickej kolitídy a starostlivom vyhodnotení pacientovho stavu a iných rizikových faktorov.

Proteinúria nefrotického rozsahu a trombotická mikroangiopatia

Po uvedení na trh bolo hlásených veľmi málo prípadov proteinúrie nefrotického rozsahu s poruchou funkcie obličiek alebo bez nej. Histologické nálezy boli v individuálnych prípadoch konzistentné s glomerulárnou mikroangiopatiou s renálnymi trombami alebo bez nich. Po ukončení liečby nintedanibom sa pozorovalo zvrátenie príznakov, v niektorých prípadoch so zvyškovou proteinúriou. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky nefrotického syndrómu, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Inhibítory dráhy VEGF sa spájali s trombotickou mikroangiopatiou (TMA) vrátane veľmi malého počtu hlásených prípadov pre nintedanib. Ak sa vyskytnú laboratórne alebo klinické nálezy súvisiace s TMA u pacientov, ktorí dostávajú nintedanib, liečba nintedanibom sa má ukončiť a má sa urobiť dôkladné vyhodnotenie TMA.

Syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie (PRES)

Po uvedení lieku na trh bolo hlásených niekoľko prípadov syndrómu posteriornej reverzibilnej encefalopatie (PRES). PRES je neurologické ochorenie (potvrdené vyšetrením magnetickej rezonanciou), ktoré sa môže prejavovať bolesťou hlavy, hypertenziou, poruchami videnia, záchvatmi, letargiou, zmätenosťou a inými poruchami videnia a neurologickými poruchami a môže byť smrteľné. PRES bol hlásený aj s inými inhibítormi VEGF. Pri podozrení na PRES sa musí liečba nintedanibom ukončiť. Opätovné začatie liečby nintedanibom u pacientov, u ktorých sa predtým vyskytol PRES, nie je známe a má byť ponechané na odporúčenie lekárom.

Hypertenzia

Podávanie nintedanibu môže zvyšovať krvný tlak. Systémový krvný tlak sa má merať pravidelne a v závislosti od klinickej indikácie.

Plúcna hypertenzia

Údaje o používaní nintedanibu u pacientov s plúcnou hypertenziou sú obmedzené. Pacienti s významnou plúcnou hypertenziou (srdcový index ≤ 2 l/min/m², parenterálne podávanie epoprostenolu/treprostinilu alebo významné pravostranné srdcové zlyhanie) boli vylúčení zo skúšaní INBUILD a SENCIS.

Nintedanib sa nemá používať u pacientov so závažnou plúcnou hypertenziou. U pacientov s miernou až stredne závažnou plúcnou hypertenziou sa odporúča dôkladné sledovanie.

Komplikácie hojenia rán

V klinických skúšaniach nebola pozorovaná žiadna zvýšená frekvencia poruchy hojenia rán. Vychádzajúc z mechanizmu účinku môže nintedanib viesť k poruche hojenia rán. Žiadne špecializované štúdie skúmajúce účinok nintedanibu na hojenie rán neboli vykonané. Liečba nintedanibom sa má preto začať alebo – v prípade perioperačného prerušenia – obnoviť na základe klinického posúdenia adekvátneho hojenia rany.

Súbežné podávanie s pirfenidónom

V špecializovanej farmakokinetickej štúdii sa skúmala súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom u pacientov s IPF. Na základe týchto výsledkov sa nezistil žiadny dôkaz relevantných farmakokinetických liekových interakcií medzi nintedanibom s pirfenidónom pri ich kombinovanom podávaní (pozri časť 5.2). Keďže profily bezpečnosti oboch liekov sú podobné, je možné očakávať aditívne nežiaduce reakcie vrátane gastrointestinálnych a pečňových nežiaducich udalostí. Pomer prínosu a rizika súbežnej liečby pirfenidónom nebol stanovený.

Účinok na interval QT

V programe klinického skúšania sa pri nintedanibe nepozoroval žiadny dôkaz predĺženia intervalu QT (časť 5.1). Keďže je známe, že niektoré iné inhibítory tyrozínkinázy majú vplyv na interval QT, pri podávaní nintedanibu pacientom, u ktorých sa môže vyvinúť predĺženie intervalu QTc, treba byť obzvlášť opatrný.

Alergická reakcia

Nintedanib Viatris obsahuje sójový lecitín. Je známe, že dietetické sójové produkty spôsobujú u osôb s alergiou na sóju alergické reakcie vrátane závažnej anafylaxie (pozri časť 4.3). Pacienti, u ktorých je známa alergia na arašidový proteín, majú zvýšené riziko závažných reakcií na sójové prípravky.

Pediatrická populácia

Údaje o používaní nintedanibu u pediatrických pacientov sú obmedzené na malú podskupinu fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (pozri časť 5.1). Táto podskupina nepokrýva u pediatrických pacientov všetky etiológie spojené s progresívnou intersticiálnou pľúcnou chorobou.

Existuje vyššia neistota ohľadne rozsahu prínosu liečby u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

Bezpečnostné opatrenia uvedené vyššie pre dospelých pacientov sa musia dodržiavať aj u pediatrických pacientov.

Pre špecifické odporúčania týkajúce sa zníženia dávky u pediatrickej populácie pozri tabuľku 1.

Osobitosti u pediatrickej populácie sú uvedené nižšie:

Vývoj kostí a rast

V predklinických štúdiách sa pozorovali reverzibilné zmeny epifýzovej rastovej platničky (pozri časť 5.3). V pediatrickom klinickom skúšaní sa počas liečby nintedanibom nepozorovali významné zníženia rýchlosti rastu. Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrických pacientov však nie sú k dispozícii.

Rast sa musí pravidelne sledovať a u pacientov s otvorenými epifýzami sa odporúča hodnotenie zmien epifýzových rastových platničiek prostredníctvom každoročného zobrazovania kostí. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy poruchy rastu alebo zmeny epifýzových rastových platničiek, treba zvážiť prerušenie liečby.

Poruchy vývoja zubov

V predklinických štúdiách sa pozorovali poruchy vývoja zubov (pozri časť 5.3). V pediatrickom klinickom skúšaní nebolo potvrdené riziko porúch vývoja zubov.

Ako preventívne opatrenie sa musí najmenej každých 6 mesiacov pravidelne vykonávať orálne zubné vyšetrenie, až kým sa vývoj zubov neukončí.

4.5 Liekové a iné interakcie

P-glykoproteín (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (pozri časť 5.2). V špecializovanej štúdii liekových interakcií súbežné podávanie so silným inhibítorom P-gp ketokonazolom zvýšilo expozíciu nintedanibu 1,61-násobne podľa AUC a 1,83-násobne podľa C_{max} . V štúdii liekových interakcií so silným induktorom P-gp, rifampicínom, sa expozícia nintedanibu znížila na 50,3 % podľa AUC a na 60,3 % podľa C_{max} po súbežnom podaní s rifampicínom v porovnaní so samotným nintedanibom. Silné inhibítory P-gp (napr. ketokonazol, erytromycín alebo cyklosporín) môžu v prípade súbežného podania s nintedanibom zvýšiť expozíciu nintedanibu. V takýchto prípadoch treba pacientov dôkladne sledovať z hľadiska znášanlivosti nintedanibu. Manažment nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby nintedanibom (pozri časť 4.2).

Silné induktory P-gp (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môžu znižovať expozíciu nintedanibu. Treba zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnym alebo len minimálnym potenciálom indukcie P-gp.

Cytochrómové (CYP) enzýmy

Iba malý rozsah biotransformácie nintedanibu pozostával z CYP dráh. Nintedanib a jeho metabolity, skupina voľnej kyseliny BIBF 1202 a jej glukuronid, BIBF 1202 glukuronid, v predklinických

štúdiách neinhibovali ani neindukovali CYP enzýmy (pozri časť 5.2). Pravdepodobnosť liekových interakcií s nintedanibom na základe metabolizmu prostredníctvom CYP sa preto považuje za nízku.

Súbežné podávanie s inými liekmi

Súbežné podávanie nintedanibu s perorálnymi hormonálnymi kontraceptívami vo významnej miere nezmenilo farmakokinetické vlastnosti perorálnych hormonálnych kontraceptív (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie nintedanibu s bosentanom nezmenilo farmakokinetické vlastnosti nintedanibu (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Nintedanib môže u ľudí spôsobovať poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby počas liečby nintedanibom zabránili vzniku gravidity a aby používali vysoko účinné antikoncepcné metódy na začiatku liečby, počas liečby, ako aj minimálne 3 mesiace po užití poslednej dávky nintedanibu. Nintedanib významne neovplyvňuje plazmatickú expozíciu etinylestradiolu a levonorgestrelu (pozri časť 5.2). Účinnosť perorálnych hormonálnych kontraceptív môže byť znížená vracaním a/alebo hnačkou alebo inými stavmi, pri ktorých môže byť ovplyvnená absorpcia. Ženám užívajúcim perorálne hormonálne kontraceptíva, u ktorých sa vyskytnú tieto stavy, treba odporučiť, aby používali alternatívnu vysoko účinnú antikoncepcnú metódu.

Gravidita

O používaní nintedanibu u gravidných žien nie sú žiadne informácie, ale predklinické štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu tohto liečiva (pozri časť 5.3). Pretože nintedanib môže aj u ľudí spôsobovať poškodenie plodu, nesmie sa používať počas gravidity (pozri časť 4.3) a musia sa vykonávať tehotenské testy pred liečbou nintedanibom a podľa potreby aj počas liečby.

Pacientky treba poučiť o tom, aby sa v prípade, že počas liečby nintedanibom otehotnejú, obrátili na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak pacientka počas užívania nintedanibu otehotnie, liečba sa musí ukončiť a treba ju oboznámiť s potenciálnymi rizikami pre plod.

Dojčenie

Nie sú žiadne informácie o vylučovaní nintedanibu a jeho metabolitov do ľudského mlieka. V predklinických štúdiách sa preukázalo, že do mlieka laktujúcich samíc potkanov sa vylučuje malé množstvo nintedanibu a jeho metabolitov ($\leq 0,5$ % podávanej dávky). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby nintedanibom ukončená.

Fertilita

Na základe predklinických skúmaní neexistuje dôkaz o poruche mužskej fertility (pozri časť 5.3). Zo štúdií subchronickej a chronickej toxicity nevyplýva žiadny dôkaz, že by u samíc potkanov došlo k poruche fertility pri úrovni systémovej expozície porovnateľnej s expozíciou pri maximálnej odporúčanej ľudskej dávke (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) 150 mg dvakrát denne (pozri časť 5.3).

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nintedanib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba poučiť, aby boli počas liečby nintedanibom pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

V klinických štúdiách a počas skúseností po uvedení lieku na trh patrili medzi najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spájané s užívaním nintedanibu hnačka, nevoľnosť a vracanie, bolesť brucha, znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti a zvýšenie pečeňových enzýmov. Pre informácie o manažmente vybraných nežiaducich reakcií pozri časť 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 poskytuje súhrn nežiaducich liekových reakcií podľa tried orgánových systémov slovníka MedDRA a kategóriu frekvencií použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich reakcií lieku podľa kategórie frekvencií

Trieda orgánových systémov preferovaný termín	Frekvencia		
	Idiopatická pľúcna fibróza	Iné chronické fibrotizujúceILD s progresívnym fenotypom	Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Trombocytopénia	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Zníženie telesnej hmotnosti	časté	časté	časté
Znížená chuť do jedla	časté	veľmi časté	časté
Dehydratácia	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy nervového systému			
Bolesť hlavy	časté	časté	časté
Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Infarkt myokardu	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy ciev			
Krvácanie (pozri časť 4.4)	časté	časté	časté
Hypertenzia	menej časté	časté	časté
Aneuryzmy a arteriálne disekcie	neznáme	neznáme	neznáme

	Frekvencia		
Trieda orgánových systémov preferovaný termín	Idiopatická pľúcna fibróza	Iné chronické fibrotizujúceILD s progresívnym fenotypom	Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Hnačka	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Nevoľnosť	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Bolesť brucha	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Vracanie	časté	veľmi časté	veľmi časté
Pankreatitída	menej časté	menej časté	neznáme
Kolitída	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Poškodenie pečene spôsobené liekom	menej časté	časté	menej časté
Zvýšenie pečenných enzýmov	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT)	časté	veľmi časté	časté
Zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST)	časté	časté	časté
Zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT)	časté	časté	časté
Hyperbilirubinémia	menej časté	menej časté	neznáme
Zvýšenie hladiny krvnej alkalickéj fosfatázy (ALP)	menej časté	časté	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Vyrážka	časté	časté	menej časté
Pruritus	menej časté	menej časté	menej časté
Alopécia	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4)	neznáme	neznáme	menej časté
Proteinúria	menej časté	menej časté	neznáme

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hnačka

V klinických skúšaniach (pozri časť 5.1) bola hnačka najčastejšie hlásenou gastrointestinálnou udalosťou. U väčšiny pacientov bola táto udalosť miernej až stredne silnej intenzity. Viac než dve tretiny pacientov, u ktorých sa vyskytla hnačka, hlásili jej prvý výskyt už počas prvých troch mesiacov liečby. U väčšiny pacientov boli udalosti riešené podaním antidiaríík, znížením dávky alebo prerušením liečby (pozri časť 4.4). Prehľad udalostí hnačky hlásených v klinických skúšaniach je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Hnačka v klinických skúšaniach trvajúcich 52 týždňov

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Hnačka	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Závažná hnačka	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Hnačka vedúca k zníženiu dávky nintedanibu	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Hnačka vedúca k ukončeniu liečby nintedanibom	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov

V skúšaniach INPULSIS bolo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (pozri časť 4.4) hlásené u 13,6 % pacientov liečených nintedanibom oproti 2,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. V skúšaní INBUILD bolo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov hlásené u 22,6 % pacientov liečených nintedanibom oproti 5,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo. V skúšaní SENSCIS boli hlásené zvýšenia hladín pečeňových enzýmov u 13,2 % pacientov liečených nintedanibom oproti 3,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov bolo reverzibilné a nesúviselo s klinickým prejavom ochorenia pečene.

Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov, odporúčaných opatreniach a úpravách dávky pri hnačke a zvýšených hladinách pečeňových enzýmov si pozrite v častiach 4.4 a 4.2.

Krvácanie

V klinických skúšaniach bola frekvencia pacientov, u ktorých sa vyskytlo krvácanie, mierne vyššia u pacientov liečených nintedanibom alebo porovnateľná medzi liečebnými skupinami (nintedanib 10,3 % oproti placebo 7,8 % pre INPULSIS; nintedanib 11,1 % oproti placebo 12,7 % pre INBUILD; nintedanib 11,1 % oproti placebo 8,3 % pre SENSCIS). Najčastejšou hlásenou udalosťou krvácania bola nezávažná epistaxa. Závažné udalosti krvácania sa v oboch liečebných skupinách vyskytli s nízkymi frekvenciami (nintedanib 1,3 % oproti placebo 1,4 % pre INPULSIS; nintedanib 0,9 % oproti placebo 1,5 % pre INBUILD; nintedanib 1,4 % oproti placebo 0,7 % pre SENSCIS).

Udalosti krvácania hlásené po uvedení lieku na trh zahŕňajú, okrem iného, gastrointestinálne, respiračné a centrálné nervové orgánové systémy, pričom najčastejším je gastrointestinálny orgánový systém (pozri časť 4.4).

Proteinúria

V klinických skúšaniach bola frekvencia pacientov, u ktorých sa vyskytla proteinúria, nízka a porovnateľná medzi liečebnými skupinami (nintedanib 0,8 % oproti placebo 0,5 % pre INPULSIS; nintedanib 1,5 % oproti placebo 1,8 % pre INBUILD; nintedanib 1,0 % oproti placebo 0,0 % pre SENSCIS). V klinických skúšaniach nebol hlásený nefrotický syndróm. Po uvedení na trh bolo hlásených veľmi málo prípadov proteinúrie nefrotického rozsahu s poruchou funkcie obličiek alebo bez nej. Histologické nálezy boli v individuálnych prípadoch konzistentné s glomerulárnou mikroangiopatiou s renálnymi trombami alebo bez nich. Po ukončení liečby nintedanibom sa pozorovalo zvrátenie príznakov, v niektorých prípadoch so zvyškovou proteinúriou. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky nefrotického syndrómu, sa má zvážiť ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti pre nintedanib u pediatrických pacientov.

Celkom 39 pacientov vo veku 6 až 17 rokov bolo liečených v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní trvajúcom 24 týždňov, po ktorom nasledovala otvorená liečba nintedanibom rôzneho trvania (pozri časť 5.1). V súlade s profilom bezpečnosti pozorovaným u dospelých pacientov s IPF, inými chronickými fibrotizujúcimiILD s progresívnym fenotypom a SSc-ILD boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na nintedanib počas placebom kontrolovaného obdobia hnačka (38,5 %), vracanie (26,9 %), nevoľnosť (19,2 %), bolesť brucha (19,2 %) a bolesť hlavy (11,5 %).

Poruchy pečene a žlčových ciest hlásené v súvislosti s nintedanibom počas placebom kontrolovaného obdobia boli poškodenie pečene (3,8 %) a zvýšené hodnoty pečeňových testov (3,8 %). Kvôli obmedzeným údajom nie je jasné, či je riziko poškodenia pečene vyvolané liekom podobné u detí v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.4).

Na základe predklinických nálezov sa ako potenciálne riziko v pediatrickom klinickom skúšaní sledoval vývoj kostí, rastu a zubov (pozri časť 4.2, 4.4 a 5.3).

Percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi epifýzových rastových platničiek vzniknutými počas liečby, ktorý bol v 24. týždni podobný medzi liečebnými skupinami (7,7 % v oboch liečebných skupinách). Do 52. týždňa bol percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi pre nintedanib/nintedanib: 11,5 % a pre placebo/nintedanib: 15,4 %.

Percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi vzniknutými počas liečby pri zubnom vyšetrení alebo zobrazovacích vyšetreniach, ktorý bol do 24. týždňa 46,2 % v skupine s nintedanibom a 38,5 % v skupine s placebom. Do 52. týždňa bol percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi pre nintedanib/nintedanib: 50,0 % a pre placebo/nintedanib: 46,2 %.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrických pacientov nie sú k dispozícii. Existujú nejasnosti o možnom vplyve na rast, vývoj zubov, pubertu a riziko poškodenia pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Pri predávkovaní nintedanibom neexistuje žiadne špecifické antidotum alebo liečba. V onkologickom programe bola dvom pacientom podaná nadmerná dávka maximálne 600 mg dvakrát denne po dobu najviac osem dní. Pozorované nežiaduce reakcie boli konzistentné so známym profilom bezpečnosti nintedanibu, t. j. zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a gastrointestinálne príznaky. Obaja pacienti sa z týchto nežiaducich reakcií zotavili. V skúšaní INPULSIS bol jeden pacient nedopatrením vystavený dávke 600 mg denne celkovo po dobu 21 dní. Počas obdobia nesprávneho dávkovania sa vyskytla a vyriešila jedna nezávažná nežiaduca udalosť (nazofaryngitída), pričom nedošlo k vzniku ďalších hlásených udalostí. V prípade predávkovania sa má liečba prerušiť a podľa potreby sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX09

Mechanizmus účinku

Nintedanib je nízkomolekulový inhibítor tyrozínkinázy zahŕňajúci receptory doštičkového rastového faktora (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*, PDGFR) α a β , receptor fibroblastového rastového faktora (*Fibroblast Growth Factor Receptor*, FGFR) 1-3 a VEGFR 1-3. Nintedanib navyše inhibuje kinázy Lck (tyrozínproteínkinázu špecifickú pre lymfocyty), Lyn (tyrozínproteínkinázu lyn), Src (protoonkogén tyrozínproteínkinázu src) a CSF1R (*Colony Stimulating Factor 1 Receptor* – receptor pre faktor 1 stimulujúci rast kolónií). Nintedanib sa kompetitívne viaže na väzbové miesto adenosíntrifosfátu (ATP) týchto kináz a blokuje intracelulárne signalizačné kaskády, pre ktoré sa preukázalo, že sú zapojené do patogenézy remodelovania fibrotického tkaniva pri intersticiálnej pľúcnej chorobe.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách s použitím ľudských buniek sa pre nintedanib preukázalo, že inhibuje procesy, ktoré sú považované za súčasť iniciácie fibrotickej patogenézy, uvoľňovania profibrotických mediátorov z monocytov periférnej krvi a polarizácie makrofágov na alternatívne aktivované makrofágy. Pre nintedanib sa preukázalo, že inhibuje fundamentálne procesy orgánovej fibrózy, proliferácie a migrácie fibroblastov a ich transformácie na aktívny fenotyp myofibroblastov, ako aj sekrécie extracelulárnej hmoty. V štúdiách na zvieratách vo viacerých modeloch IPF, SSc/SSc-ILD, reumatoidnej artritídy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (*Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease*, RA-ILD) a iných orgánových fibróz sa pre nintedanib preukázali protizápalové účinky a protifibrotické účinky v pľúcach, koži, srdci, obličkách a pečeni. Nintedanib vykazoval tiež cievnú aktivitu. Znižoval apoptózu dermálnych mikrovaskulárnych endotelových buniek a oslaboval pľúcne vaskulárne remodelovanie znižovaním proliferácie buniek hladkého svalstva ciev, hrúbky pľúcnych cievnych stien a percenta upchaných pľúcnych ciev.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

Klinická účinnosť nintedanibu sa skúmala u pacientov s IPF v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III s rovnakým dizajnom (INPULSIS-1 (1 199.32) a INPULSIS-2 (1 199.34)). Zo štúdií boli vylúčení pacienti s predpokladanou východiskovou hodnotou FVC < 50 % alebo predpokladanou východiskovou hodnotou difúznej pľúcnej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO, korigovanou pre hemoglobín) < 30 %. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3 : 2 na liečbu nintedanibom 150 mg alebo na podávanie placebo dvakrát denne po dobu 52 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (*Forced Vital Capacity*, FVC). Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre dotazníka SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) v 52. týždni a čas do prvej akútnej exacerbácie IPF.

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

U pacientov užívajúcich nintedanib bola ročná miera poklesu hodnoty FVC (v ml) v porovnaní s pacientmi s placebom výrazne znížená. Účinok liečby bol v oboch skúšaníach konzistentný. Jednotlivé aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) v skúšaníach INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	204	309	219	329	423	638
Miera ¹ (SE) poklesu počas 52 týždňov	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Porovnanie s placebom						
Rozdiel ¹		125,3		93,7		109,9
95 % CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
Hodnota p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

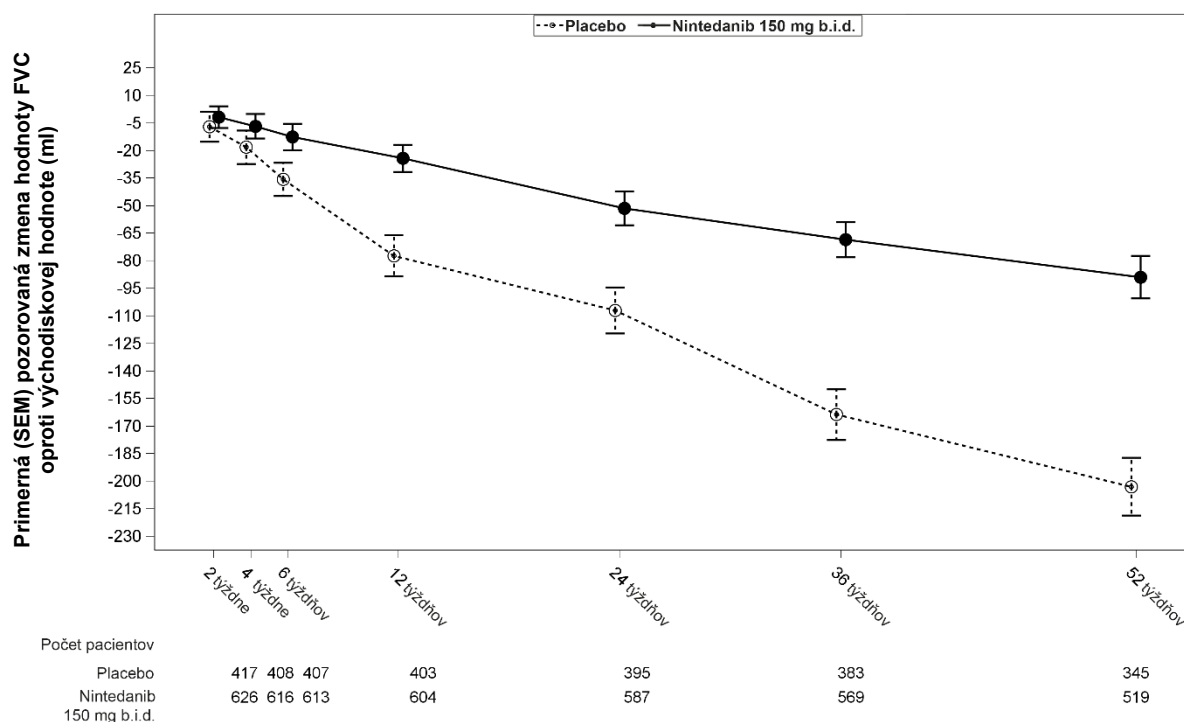
¹ Odhadnuté na základe regresného modelu s náhodným koeficientom.

CI: interval spoľahlivosti

V analýze citlivosti, ktorá predpokladala, že u pacientov s chýbajúcimi údajmi v 52. týždni by bol pokles hodnoty FVC po poslednej pozorovanej hodnote rovnaký ako u všetkých pacientov s placebom, bol upravený rozdiel v ročnej miere poklesu medzi nintedanibom a placebom 113,9 ml/rok (95 % CI 69,2; 158,5) v štúdiu INPULSIS-1 a 83,3 ml/rok (95 % CI 37,6; 129,0) v štúdiu INPULSIS-2.

Vývoj zmeny oproti východiskovej hodnote v priebehu času v oboch liečených skupinách na základe súhrnnej analýzy štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 si pozrite na obrázku 1.

Obrázok 1: Priemerná (SEM) pozorovaná zmena hodnoty FVC oproti východiskovej hodnote (ml) v priebehu času, súhrn štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2



b.i.d. = dvakrát denne

Analýza FVC respondérov

V oboch skúšaní INPULSIS bol podiel FVC respondérov, ktorí sú definovaní ako pacienti s absolútnym poklesom predpokladanej % hodnoty FVC najviac 5 % (prahová hodnota svedčiacia o zvyšujúcom sa riziku úmrtnosti pri IPF), významne vyšší v skupine s nintedanibom v porovnaní s placebom. Podobné výsledky boli pozorované v analýzach používajúcich konzervatívnu prahovú hodnotu 10 %. Jednotlivé aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Podiel FVC respondérov v 52. týždni v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	204	309	219	329	423	638
5 % prahová hodnota						
Počet (%) FVC respondérov ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Porovnanie s placebom						
Pomer pravdepodobností		1,85		1,79		1,84
95 % CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
Hodnota p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % prahová hodnota						
Počet (%) FVC respondérov ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Porovnanie s placebom						
Pomer pravdepodobností		1,91		1,29		1,58
95 % CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
Hodnota p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacienti odpovedajúci na liečbu sú takí, ktorí nemajú žiadny absolútny pokles väčší ako 5 % alebo väčší ako 10 % predpokladanej % hodnoty FVC v závislosti od prahovej hodnoty a s hodnotením FVC v 52. týždni.

² Na základe logistickej regresie.

Čas do progresie (≥ 10 % absolútneho poklesu predpokladanej % hodnoty FVC alebo úmrtie)

V oboch skúšaní INPULSIS bolo u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s placebom riziko progresie štatisticky výrazne znížené. V súhrnnej analýze bol u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s placebom pomer rizík (*hazard ratio*, HR) 0,60 naznačujúci 40 % zníženie rizika progresie.

Tabuľka 6: Frekvencia pacientov s absolútnym poklesom predpokladanej % hodnoty FVC ≥ 10 % alebo úmrtím počas 52 týždňov a čas do progresie v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet pacientov s rizikom	204	309	219	329	423	638
Pacienti s udalosťami, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Porovnanie s placebom ¹						
Hodnota p^2		0,0001		0,0054		< 0,0001
Pomer rizika ³		0,53		0,67		0,60
95 % CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Na základe údajov zozbieraných max. počas 372 dní (52 týždňov + 7-dňová rezerva).

² Na základe log-rank testu.

³ Na základe Coxovho regresného modelu.

Zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre SGRQ v 52. týždni

V súhrnnej analýze skúšaní INPULSIS bolo východiskové skóre SGRQ 39,51 v skupine s nintedanibom a 39,58 v skupine s placebom. V celkovom skóre SGRQ bola odhadovaná priemerná zmena oproti východiskovej hodnote do 52. týždňa menšia v skupine s nintedanibom (3,53) ako v skupine s placebom (4,96), s rozdielom medzi liečenými skupinami -1,43 (95 % CI: -3,09, 0,23; $p = 0,0923$). Celkovo účinok nintedanibu na kvalitu života súvisiacu so zdravím podľa merania celkového skóre SGRQ nebol veľký, v porovnaní s placebom však naznačoval menšie zhoršenie.

Čas do prvej akútnej exacerbácie IPF

V súhrnnej analýze skúšaní INPULSIS sa u pacientov, ktorým bol podávaný nintedanib, pozorovalo číselne nižšie riziko prvej akútnej exacerbácie v porovnaní s placebom. Individuálne aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Analýza frekvencie pacientov s akútnou exacerbáciou IPF počas 52 týždňov a času do prvej exacerbácie na základe udalostí hlásených skúšajúcim v skúšaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet pacientov s rizikom	204	309	219	329	423	638
Pacienti s udalosťami, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porovnanie s placebom ¹						
Hodnota p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Pomer rizík ³		1,15		0,38		0,64
95 % CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Na základe údajov zozbieraných max. počas 372 dní (52 týždňov + 7-dňová rezerva).

² Na základe log-rank testu.

³ Na základe Coxovho regresného modelu.

Vo vopred špecifikovanej analýze citlivosti bola frekvencia pacientov aspoň s 1 potvrdenou exacerbáciou, ktorá sa vyskytla v priebehu 52 týždňov, nižšia v skupine s nintedanibom (1,9 % pacientov) ako v skupine s placebom (5,7 % pacientov). Analýza času do udalosti z posudzovaných udalostí exacerbácie využívajúca súhrnné údaje priniesla pomer rizík (HR) 0,32 (95 % CI 0,16; 0,65; p = 0,0010).

Analýza prežívania

Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze údajov prežívania zo skúšaní INPULSIS bola celková úmrtnosť počas 52 týždňov nižšia v skupine s nintedanibom (5,5 %) v porovnaní so skupinou s placebom (7,8 %). Analýza času do úmrtia viedla k výsledku HR 0,70 (95 % CI 0,43; 1,12; p = 0,1399). Výsledky všetkých koncových ukazovateľov prežívania (ako úmrtnosť počas liečby a úmrtnosť na ochorenia dýchacích ciest) preukázali konzistentný číselný rozdiel v prospech nintedanibu.

Tabuľka 8: Úmrtnosť zo všetkých príčin počas 52 týždňov v skúšaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet pacientov s rizikom	204	309	219	329	423	638
Pacienti s udalosťami, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Porovnanie s placebom ¹						
Hodnota p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Pomer rizika ³		0,63		0,74		0,70
95 % CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Na základe údajov zozbieraných max. počas 372 dní (52 týždňov + 7-dňová rezerva).

² Na základe log-rank testu.

³ Na základe Coxovho regresného modelu.

Dlhodobá liečba nintedanibom u pacientov s IPF (INPULSIS-ON)

Otvorené, rozširujúce skúšanie nintedanibu zahŕňalo 734 pacientov s IPF. Pacienti, ktorí dokončili 52-týždňové liečebné obdobie v skúšaní INPULSIS, dostávali otvorenú liečbu nintedanibom v rozširujúcom skúšaní INPULSIS-ON. Medián času expozície pre pacientov liečených nintedanibom v oboch skúšaniach INPULSIS a INPULSIS-ON bol 44,7 mesiaca (rozsah 11,9 – 68,3). Exploračné koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali ročnú mieru poklesu hodnoty FVC počas 192 týždňov, ktorá bola -135,1 (5,8) ml/rok u všetkých liečených pacientov, a boli konzistentné s ročnou mierou poklesu hodnoty FVC u pacientov liečených nintedanibom v skúšaniach fázy III INPULSIS (-113,6 ml na rok). Profil nežiaducich udalostí nintedanibu v skúšaní INPULSIS-ON bol konzistentný s profilom nežiaducich udalostí v skúšaniach fázy III INPULSIS.

Pacienti s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc (INSTAGE)

INSTAGE bolo multicentrické, multinárodné, prospektívne, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s paralelnými skupinami u pacientov s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc (predpokladaná hodnota DLCO $\leq$ 35 %) trvajúce 24 týždňov. 136 pacientov sa liečilo monoterapiou nintedanibom. Výsledok primárneho koncového ukazovateľa ukázal zníženie celkového skóre respiračného dotazníka SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) o -0,77 jednotky v 12. týždni na základe upravenej priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote. *Post hoc* porovnanie preukázalo, že pokles hodnoty FVC u týchto pacientov bol konzistentný s poklesom hodnoty FVC u pacientov s menej pokročilým ochorením liečených nintedanibom v skúšaniach INPULSIS fázy III. Profil bezpečnosti a znášanlivosti nintedanibu u pacientov s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc bol konzistentný s profilom pozorovaným v skúšaniach INPULSIS fázy III.

Dodatočné údaje zo skúšania INJOURNEY fázy IV s podávaním nintedanibu 150 mg dvakrát denne a s pridaným pirfenidónom

Súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom sa skúmala v exploračnom, otvorenom, randomizovanom skúšaní s podávaním nintedanibu 150 mg dvakrát denne s pridaným pirfenidónom (titrovaným na 801 mg trikrát denne) v porovnaní s podávaním samotného nintedanibu 150 mg dvakrát denne u 105 randomizovaných pacientov po dobu 12 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol percentuálny podiel pacientov s gastrointestinálnymi nežiaducimi udalosťami od začiatku skúšania do 12. týždňa. Gastrointestinálne nežiaduce udalosti boli časté a v súlade so stanoveným profilom bezpečnosti jednotlivých zložiek. Hnačka, nevoľnosť a vracanie boli najčastejšími nežiaducimi udalosťami hlásenými u pacientov liečených pirfenidónom pridaným k nintedanibu oproti pacientom liečeným samotným nintedanibom.

Priemerné (SE) absolútne zmeny od východiskovej hodnoty FVC v 12. týždni boli -13,3 (17,4) ml u pacientov liečených nintedanibom s pridaným pirfenidónom (n = 48) v porovnaní s -40,9 (31,4) ml u pacientov liečených samotným nintedanibom (n = 44).

Ostatné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom

Klinická účinnosť nintedanibu sa skúmala u pacientov s inými chronickými fibrotizujúcimi ILD s progresívnym fenotypom v dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy III (INBUILD). Pacienti s IPF boli vylúčení. Pacienti s klinickou diagnózou chronického fibrotizujúceho ILD ochorenia boli zaradení, ak mali na skene počítačovou tomografiou s vysokým rozlíšením (*High Resolution Computed Tomography*, HRCT) relevantný rozsah fibrózy (viac ako 10 % fibrotických charakteristík) a preukazovali klinické prejavy progresie (definované ako pokles hodnoty FVC ≥ 10 %, pokles hodnoty FVC ≥ 5 % a < 10 % so zhoršujúcimi sa príznakmi alebo snímkami alebo zhoršujúce sa príznaky a zhoršujúce sa snímky počas 24 mesiacov pred vyšetrením). Pacienti museli mať hodnotu FVC vyššiu alebo rovnú 45 % predpokladanej hodnoty a hodnotu DLCO 30 % a menej ako 80 % predpokladanej hodnoty. Pacienti museli mať progresiu napriek liečbe považovanej za vhodnú v rámci klinickej praxe pre relevantné ILD daného pacienta.

Celkovo bolo randomizovaných 663 pacientov v pomere 1 : 1, ktorí dostávali buď nintedanib 150 mg dvakrát denne, alebo zodpovedajúce placebo počas minimálne 52 týždňov. Medián expozície nintedanibu počas celého skúšania bol 17,4 mesiaca a priemerná expozícia nintedanibu počas celého skúšania bola 15,6 mesiaca. Randomizácia bola stratifikovaná na základe fibrotického nálezu z vyšetrenia HRCT hodnoteného centrálnymi skúmajúcimi. Bolo randomizovaných 412 pacientov s fibrotickým vzorom HRCT podobným bežnej intersticiálnej pneumónii (*Usual Interstitial Pneumonia*, UIP) a 251 pacientov s inými fibrotickými vzormi HRCT. Pre analýzy v tomto skúšaní boli definované 2 koprímárne populácie: všetci pacienti (celková populácia) a pacienti s fibrotickým vzorom HRCT podobným UIP. Pacienti s inými fibrotickými vzormi HRCT predstavovali „komplementárnu“ populáciu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC) (v ml) počas 52 týždňov. Hlavnými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi bola absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre krátkého dotazníka pre intersticiálne pľúcne choroby (*King's Brief Interstitial Lung Disease*, K-BILD) v 52. týždni, čas do prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtie počas 52 týždňov a čas do úmrtia počas 52 týždňov.

Priemerný (štandardná odchýlka [SD, min – max]) vek pacientov bol 65,8 (9,8; 27 – 87) roka a priemerná predpokladaná percentuálna hodnota FVC bola 69,0 % (15,6; 42 – 137). Základné klinické diagnózy ILD v skupinách zastúpené v skúšaní bola hypersenzitívna pneumonitída (26,1 %), autoimunitné ILD (25,6 %), idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia (18,9 %), neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia (17,2 %) a iné ILD (12,2 %).

Skúšanie INBUILD nebolo navrhnuté ani dostatočné na poskytnutie dôkazu prínosu nintedanibu u podskupín so špecifickými diagnózami. V podskupinách založených na diagnózach ILD boli preukázané konzistentné účinky. Skúsenosti s nintedanibom v prípade veľmi zriedkavých progresívnych fibrotizujúcich ILD sú obmedzené.

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

Ročná miera poklesu hodnoty FVC (v ml) bola počas 52 týždňov výrazne znížená o 107,0 ml u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (tabuľka 9), čo zodpovedalo relatívnemu účinku liečby 57,0 %.

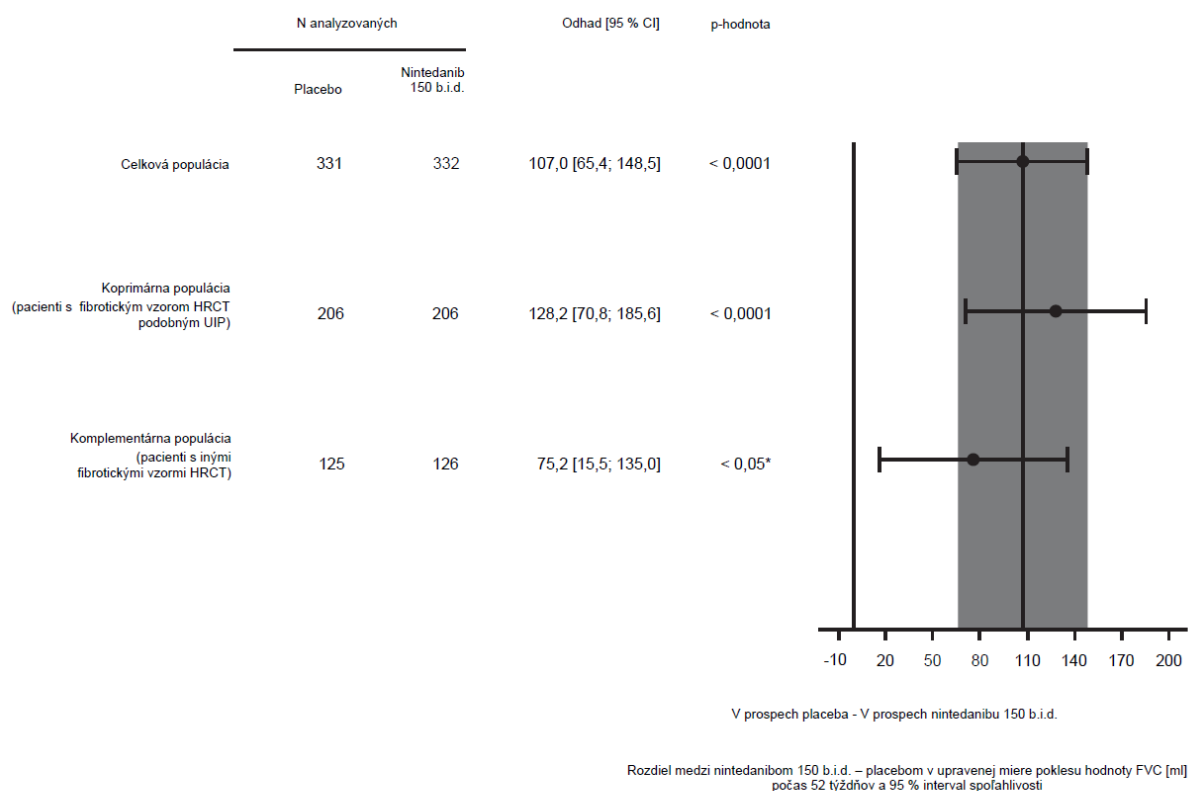
Tabuľka 9: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) počas 52 týždňov

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	331	332
Miera ¹ (SE) poklesu počas 52 týždňov	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Porovnanie s placebom		
Rozdiel ¹		107,0
95 % CI		(65,4; 148,5)
Hodnota p		< 0,0001

¹ Na základe regresie s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, nálezu z vyšetrenia HRCT, pevných kontinuálnych účinkov času, východiskovej hodnoty FVC [ml] a vrátane interakcie liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času.

Podobné výsledky sa pozorovali v koprímárnej populácii pacientov s fibrotickým vzorom HRCT podobným UIP. Účinok liečby bol konzistentný v komplementárnej populácii pacientov s inými fibrotickými vzormi HRCT (interakčná hodnota p 0,2268) (obrázok 2).

Obrázok 2: Forestov graf ročnej miery poklesu hodnoty FVC (ml) v populáciách pacientov počas 52 týždňov



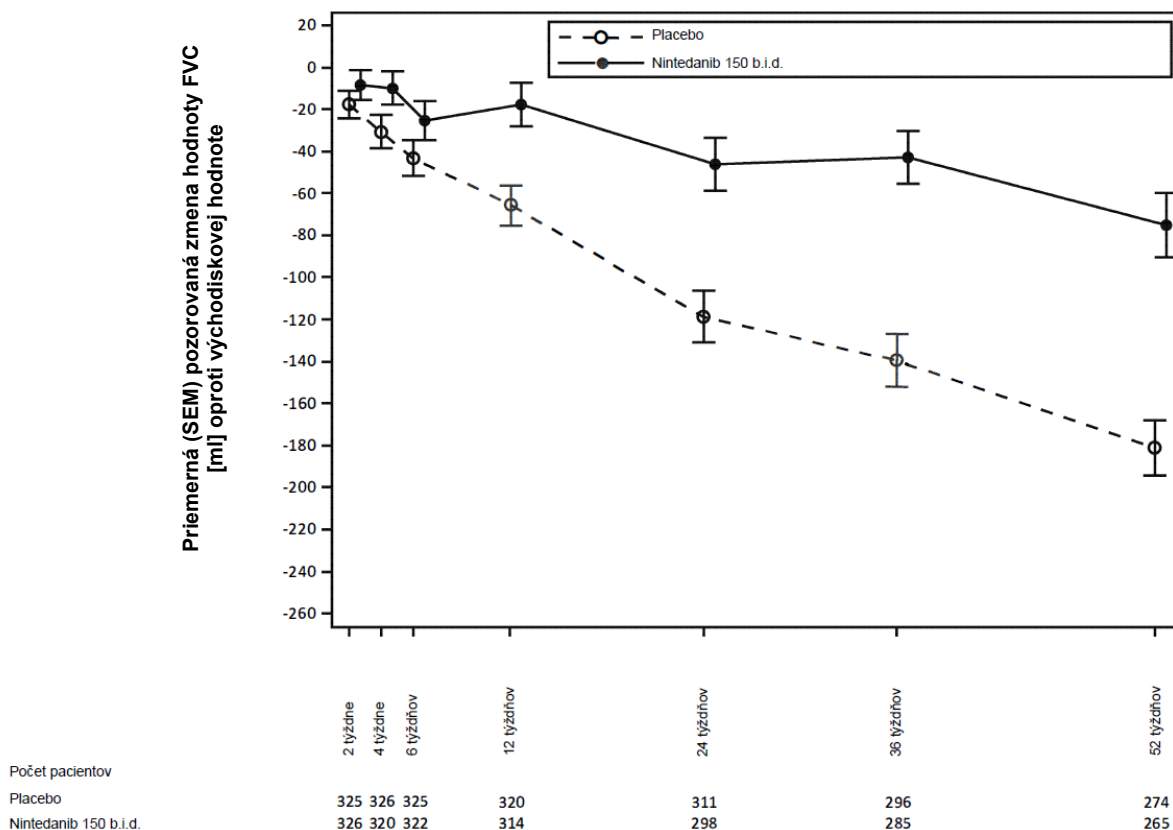
* nominálna p-hodnota (p = 0,014)

b.i.d. = dvakrát denne

Výsledky účinku nintedanibu pri znižovaní ročnej miery poklesu hodnoty FVC sa potvrdili všetkými vopred špecifikovanými analýzami citlivosti a pozorovali sa konzistentné výsledky vo vopred špecifikovaných podskupinách účinnosti: pohlavie, veková skupina, rasa, predpokladaná východisková % hodnota FVC a pôvodná základná klinická diagnóza ILD v skupinách.

Obrázok 3 znázorňuje vývoj zmeny hodnoty FVC oproti východiskovej hodnote v priebehu času v liečebných skupinách.

Obrázok 3: Priemerná (SEM) pozorovaná zmena hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov



b.i.d. = dvakrát denne

Okrem toho sa priaznivé účinky nintedanibu pozorovali na upravenej priemernej absolútnej zmene oproti predpokladanej východiskovej % hodnote FVC v 52. týždni. Upravená priemerná absolútna zmena oproti predpokladanej východiskovej % hodnote FVC bola do 52. týždňa nižšia v skupine s nintedanibom (-2,62 %) ako v skupine s placebom (-5,86 %). Upravený priemerný rozdiel medzi liečebnými skupinami bol 3,24 (95 % CI: 2,09; 4,40, nominálna hodnota $p < 0,0001$).

Analýza FVC respondérov

Podiel FVC respondérov, definovaných ako pacienti s relatívnym poklesom predpokladanej % hodnoty FVC nižším ako 5 %, bol vyšší v skupine s nintedanibom v porovnaní s placebom. Podobné výsledky sa pozorovali v analýzách používajúcich prahovú hodnotu 10 % (tabuľka 10).

Tabuľka 10: Podiel FVC respondérov v 52. týždni v skúšaní INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	331	332
5 % prahová hodnota		
Počet (%) FVC respondérov ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Porovnanie s placebom		
Pomer pravdepodobností ²		2,01
95 % CI		(1,46; 2,76)
Nominálna hodnota p		< 0,0001
10 % prahová hodnota		
Počet (%) FVC respondérov ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Porovnanie s placebom		
Pomer pravdepodobností ²		1,42
95 % CI		(1,04; 1,94)
Nominálna hodnota p		0,0268

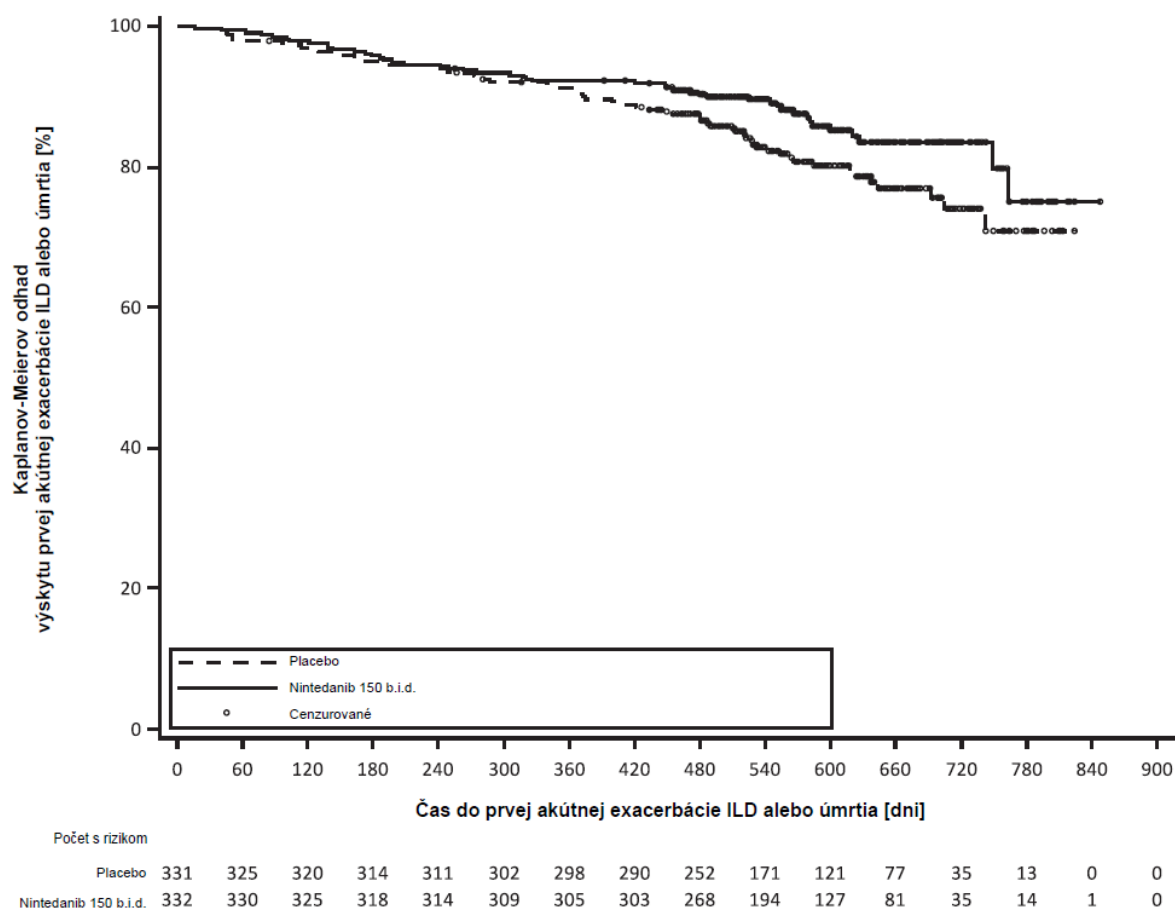
¹ Pacienti odpovedajúci na liečbu sú takí, ktorí nemajú žiadny relatívny pokles väčší ako 5 % alebo väčší ako 10 % predpokladanej % hodnoty, v závislosti od prahovej hodnoty a s hodnotením FVC v 52. týždni (pacienti s chýbajúcimi údajmi v 52. týždni sa nepovažovali za respondérov).

² Na základe logistickej regresie s kontinuálnym kovariátom predpokladanou východiskovou % hodnotou FVC a binárnym kovariátom vzorom HRCT.

Čas do prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtia

Počas celého skúšania bol podiel pacientov s aspoň jednou udalosťou prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtím 13,9 % v skupine s nintedanibom a 19,6 % v skupine s placebom. HR bol 0,67 (95 % CI: 0,46; 0,98; nominálna hodnota p = 0,0387), naznačujúci 33 % zníženie rizika výskytu prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtia u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s placebom (obrázok 4).

Obrázok 4: Kaplanov-Meierov graf času do prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtia počas celého skúšania



b.i.d. = dvakrát denne

Analýza prežívania

Riziko úmrtia bolo nižšie v skupine s nintedanibom v porovnaní so skupinou s placebom. HR bol 0,78 (95 % CI: 0,50; 1,21; nominálna hodnota $p = 0,2594$), naznačujúci 22 % zníženie rizika úmrtia u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s placebom.

Čas do progresie (≥ 10 % absolútneho poklesu predpokladanej % hodnoty FVC) alebo úmrtie

V skúšaní INBUILD bolo riziko progresie (≥ 10 % absolútneho poklesu predpokladanej % hodnoty FVC) alebo úmrtie znížené u pacientov liečených nintedanibom. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla takáto udalosť, bol 40,4 % v skupine s nintedanibom a 54,7 % v skupine s placebom. HR bol 0,66 (95 % CI: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), naznačujúci 34 % zníženie rizika progresie (≥ 10 % absolútneho poklesu predpokladanej % hodnoty FVC) alebo úmrtia u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s placebom.

Kvalita života

Upravená priemerná zmena celkového skóre dotazníka K-BILD oproti východiskovej hodnote v 52. týždni bola -0,79 jednotky v skupine s placebom a 0,55 v skupine s nintedanibom. Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol 1,34 (95 % CI: -0,31; 2,98; nominálna hodnota $p = 0,1115$).

Upravená priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v skóre domény príznakov dyspnoe v dotazníku život s pľúcnou fibrózou (*Living with Pulmonary Fibrosis*, L-PF) v 52. týždni bola 4,28 v skupine s nintedanibom v porovnaní so 7,81 v skupine s placebom. Upravený priemerný rozdiel medzi skupinami bol -3,53 (95 % CI: -6,14; -0,92; nominálna hodnota $p = 0,0081$) v prospech nintedanibu. Upravená priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v skóre domény príznakov kašľa v dotazníku L-PF v 52. týždni bola -1,84 v skupine s nintedanibom v porovnaní so 4,25 v skupine s placebom. Upravený priemerný rozdiel medzi skupinami bol -6,09 (95 % CI: -9,65; -2,53; nominálna hodnota $p = 0,0008$) v prospech nintedanibu.

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)

Klinická účinnosť nintedanibu sa skúmala u pacientov s SSc-ILD v dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy III (SENSCIS). U pacientov bola diagnostikovaná SSc-ILD na základe klasifikačných kritérií pre SSc podľa Amerického kolégia pre reumatológiu (*American College of Rheumatology*)/Európskej ligy proti reumatizmu (*European League Against Rheumatism*) z roku 2013 a skenu hrudníka počítačovou tomografiou s vysokým rozlíšením (HRCT) vykonaného v rámci predchádzajúcich 12 mesiacov. Celkovo bolo randomizovaných 580 pacientov v pomere 1 : 1 buď na podávanie nintedanibu 150 mg dvakrát denne, alebo zodpovedajúceho placebo počas minimálne 52 týždňov, z čoho 576 pacientov bolo liečených. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu protilátok proti topoizomerase (*antitopoisomerase antibody*, ATA). Jednotliví pacienti zostali na zaslepenej skúšobnej liečbe po dobu až 100 týždňov (medián expozície nintedanibu 15,4 mesiaca; priemerná expozícia nintedanibu 14,5 mesiaca).

Primárnym koncovým ukazovateľom bola ročná miera poklesu hodnoty FVC po dobu 52 týždňov. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v modifikovanom Rondanovom kožnom skóre (*modified Rodnan Skin Score*, mRSS) v 52. týždni a absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre dotazníka SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) v 52. týždni.

V celkovej populácii 75,2 % pacientov boli ženy. Priemerný (štandardná odchýlka [SD, min – max]) vek bol 54,0 (12,2; 20 – 79) roka. Celkovo malo 51,9 % pacientov difúziu kožnú systémovú sklerózu (SSc) a 48,1 % malo limitovanú kožnú SSc. Priemerný (SD) čas od prvého objavenia sa non-Raynaudovho príznaku bol 3,49 (1,7) roka. 49,0 % pacientov bolo na začiatku skúšania na stabilnej liečbe mykofenolátom (46,5 % mykofenolátmofetil; 1,9 % sodná soľ mykofenolátu; 0,5 % kyselina mykofenolová). Profil bezpečnosti bol u pacientov s mykofenolátom alebo bez mykofenolátu na začiatku skúšania porovnateľný.

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) bola počas 52 týždňov výrazne znížená o 41,0 ml u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (tabuľka 11), čo zodpovedalo relatívnemu účinku liečby 43,8 %.

Tabuľka 11: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) počas 52 týždňov

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	288	287
Miera ¹ (SE) poklesu počas 52 týždňov	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Porovnanie s placebom		
Rozdiel ¹		41,0
95 % CI		(2,9; 79,0)
Hodnota p		< 0,05

¹ Na základe regresie s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, stavu ATA, pohlavia, pevných kontinuálnych účinkov času, východiskovej hodnoty FVC (ml), veku, výšky a vrátane interakcií liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času. Náhodný účinok bol zahrnutý pre zachytenie špecifické pre pacienta a čas. Chyby v rámci pacienta boli modelované neštruktúrovanou maticou

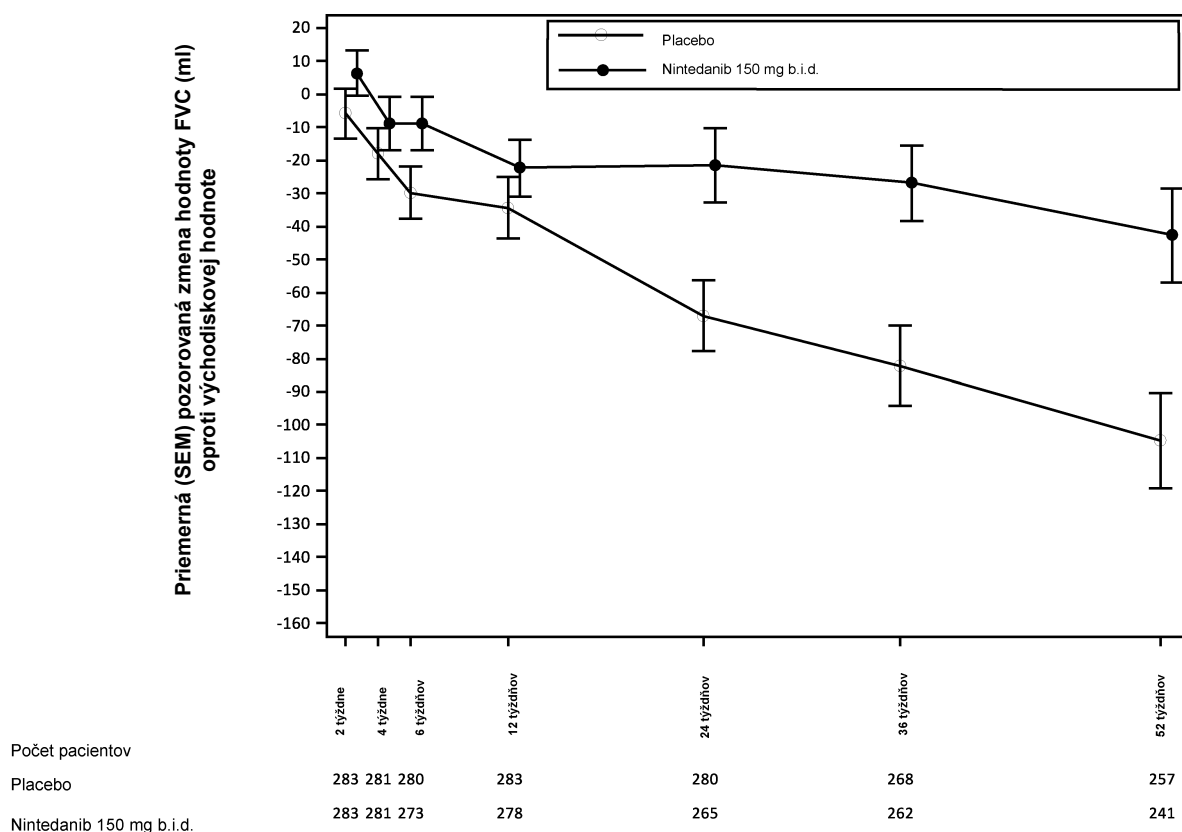
variance-kovariance. Variabilita medzi jednotlivými pacientmi bola modelovaná maticou variance-komponenty variance-kovariance.

Účinok nintedanibu v znižovaní ročnej miery poklesu hodnoty FVC bol podobný v rámci vopred špecifikovaných analýz citlivosti a vo vopred špecifikovaných podskupinách (napr. podľa veku, pohlavia a používania mykofenolátu) sa nezaznamenala žiadna heterogenita.

Podobné účinky boli navyše pozorované na ďalších koncových ukazovateľoch funkcie pľúc, napr. absolútna zmena oproti východiskovej hodnote FVC v ml v 52. týždni (obrázok 5 a tabuľka 12) a miera poklesu predpokladanej hodnoty FVC v % počas 52 týždňov (tabuľka 13), poskytujúce ďalšie potvrdenie účinkov nintedanibu na spomalenie progresie SSc-ILD. Navyše malo menej pacientov v skupine s nintedanibom absolútny pokles predpokladanej hodnoty FVC > 5 % (20,6 % v skupine s nintedanibom oproti 28,5 % v skupine s placebom, OR = 0,65; p = 0,0287). Relatívny pokles hodnoty FVC v ml > 10 % bol porovnateľný medzi oboma skupinami (16,7 % v skupine s nintedanibom oproti 18,1 % v skupine s placebom, OR = 0,91; p = 0,6842). V týchto analýzach boli chýbajúce hodnoty FVC v 52. týždni zadane ako najhoršie pacientove hodnoty počas liečby.

Exploračná analýza údajov až do obdobia 100 týždňov (maximálne trvanie liečby v skúšaní SENSICIS) naznačovala, že účinok nintedanibu počas liečby spomaľujúci progresiu SSc-ILD pretrvával po 52 týždňoch.

Obrázok 5: Priemerná (SEM) pozorovaná zmena hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov



b.i.d. = dvakrát denne

Tabuľka 12: Absolútna zmena hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote v 52. týždni

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	288	288
Priemerná (SD) východisková hodnota	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Priemerná ¹ (SE) zmena oproti východiskovej hodnote v 52. týždni	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Porovnanie s placebom		
Priemerná hodnota ¹		46,4
95 % CI		(8,1; 84,7)
Hodnota p		< 0,05

¹ Na základe zmiešaného modelu opakovaných meraní (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) s pevnými kategorickými účinkami stavu ATA, návštevy, interakcie liečby podľa návštevy, interakcie východiskovej hodnoty podľa návštevy, veku, pohlavia a výšky. Návšteva bola opakovaným meraním. Chyby v rámci pacienta boli modelované neštruktúrovanou maticou variancie-kovariancie. Upravená priemerná hodnota sa zakladala na všetkých pacientoch analyzovaných v modeli (nie len na pacientoch s východiskovou hodnotou a meraním v 52. týždni).

Tabuľka 13: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (predpokladané %) počas 52 týždňov

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	288	287
Miera ¹ (SE) poklesu počas 52 týždňov	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Porovnanie s placebom		
Rozdiel ¹		1.15
95 % CI		(0,09; 2,21)
Hodnota p		< 0,05

¹ Na základe regresie s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, stavu ATA, pevných kontinuálnych účinkov času, východiskovej hodnoty FVC [pred. %] a vrátane interakcií liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času. Náhodný účinok bol zahrnutý pre zachytenie špecifické pre pacienta a čas. Chyby v rámci pacienta boli modelované neštruktúrovanou maticou variancie-kovariancie. Variabilita medzi jednotlivými pacientmi bola modelovaná maticou variancie-komponenty variancie-kovariancie.

Zmena oproti východiskovej hodnote v modifikovanom Rondanovom kožnom skóre (mRSS) v 52. týždni

Upravená priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v mRSS v 52. týždni bola porovnateľná medzi skupinou s nintedanibom (-2,17 (95 % CI -2,69; -1,65)) a skupinou s placebom (-1,96 (95 % CI -2,48; -1,45)). Upravený priemerný rozdiel medzi liečebnými skupinami bol -0,21 (95 % CI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre respiračného dotazníka univerzity Saint George (SGRQ) v 52. týždni

Upravená priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre SGRQ v 52. týždni bola porovnateľná medzi skupinou s nintedanibom (0,81 (95 % CI -0,92; 2,55)) a skupinou s placebom (-0,88 (95 % CI -2,58; 0,82)). Upravený priemerný rozdiel medzi liečebnými skupinami bol 1,69 (95 % CI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Analýza prežívania

Úmrtnosť počas celého skúšania bola porovnateľná medzi skupinou s nintedanibom (N = 10; 3,5 %) a skupinou s placebom (N = 9; 3,1 %). Analýza času do úmrtia počas celého skúšania viedla k výsledku HR 1,16 (95 % CI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

Interval QT

V špecializovanej štúdií u pacientov s karcinómom z renálnych buniek sa zaznamenávali merania intervalu QT/QTc, ktoré ukázali, že jednorazová perorálna dávka 200 mg nintedanibu, ako aj opakované perorálne dávky 200 mg nintedanibu podávané dvakrát denne po dobu 15 dní interval QTcF nepredĺžili.

Pediatrická populácia

Klinicky významné, progresívne fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) a systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov

Klinická bezpečnosť a účinnosť nintedanibu u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov s klinicky významnými fibrotizujúcimi intersticiálnymi pľúcnymi chorobami (ILD) sa skúmali v exploračnom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy III (InPedILD 1199-0337).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 buď na podávanie nintedanibu dvakrát denne (dávky upravené podľa telesnej hmotnosti vrátane použitia 25 mg kapsuly), alebo zodpovedajúceho placeba počas 24 týždňov, po čom nasledovala otvorená liečba nintedanibom s rôznym trvaním. Bolo povolené používanie štandardnej starostlivosti podľa klinickej indikácie ošetrojúceho lekára.

Primárnym cieľom skúšania InPedILD bolo vyhodnotenie dávky-expozície a bezpečnosti nintedanibu u detí a dospievajúcich s klinicky významnou fibrotizujúcou ILD. Účinnosť bola hodnotená len ako sekundárny cieľ.

Do skúšania InPedILD boli zaradené deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s klinicky významným fibrotizujúcim ILD a predpokladanou hodnotou FVC najmenej 25 %. Pacienti boli klasifikovaní ako majúci fibrotizujúce ILD na základe dôkazu fibrózy na dvoch skenoch HRCT (s jedným skenom HRCT vykonaným v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov) alebo dôkazu fibrózy na biopsii pľúc a jednom skene HRCT vykonanom v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov.

Klinicky významné ochorenie bolo definované ako Fanovo skóre ≥ 3 alebo dokumentovaný dôkaz klinickej progresie v rámci akéhokoľvek časového obdobia. Dôkaz klinickej progresie sa zakladal na relatívnom poklese predpokladanej hodnoty FVC ≥ 10 %, relatívnom poklese predpokladanej hodnoty FVC 5 – 10 % so zhoršovaním príznakov, zhoršovaním fibrózy na HRCT alebo iných meraniach klinického zhoršenia pripisovaného progresívnej pľúcnej fibróze (napr. zvýšená potreba kyslíka, znížená kapacita difúzie), aj keď to nebola požiadavka na zaradenie pre pacientov s Fanovým skóre ≥ 3 .

Spolu bolo randomizovaných 39 pacientov (61,5 % žien). Základné charakteristiky:

- 6 – 11 rokov: 12 pacientov, 12 – 17 rokov: 27 pacientov. Priemerný vek [štandardná odchýlka (SD)] bol 12,6 (3,3) roka.
- priemerná (SD) telesná hmotnosť bola 42,2 kg (17,8 kg), 6 – 11 rokov: 26,6 kg (10,4 kg), 12 – 17 rokov: 49,1 kg (16,0 kg).
- celkové priemerné východiskové Z-skóre BMI-pre-vek (SD) bolo -0,6 (1,8).
- celkové priemerné východiskové Z-skóre FVC (SD) bolo -3,5 (1,9).

Najčastejšie diagnostikované základné ILD diagnózy zaradených pacientov boli:

- „deficit povrchovo aktívneho proteínu“ (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %),
- „systémová skleróza“ (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %),
- „toxickou/žiarením/liekmi vyvolaná pneumonitída“ (nintedanib: 11,5 %, placebo 7,7 %),
- „chronická hypersenzitívna pneumonitída“ sa hlásila u 2 pacientov (nintedanib: 7,7 %),
- ostatné základné diagnózy ILD, každá hlásená pre 1 pacienta, boli:
 - fibróza po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT),

- juvenilná reumatoidná artritída (RA),
- juvenilná idiopatická artritída,
- dermatomyozitída (DM),
- deskvamatívna intersticiálna pneumonitída,
- influenza H1N1,
- nejasné (chronické difúzne pľúcne ochorenie),
- Copa syndróm,
- mutácia Copa génu,
- nediferencované ochorenie spojivového tkaniva,
- post infekčná *bronchiolitis obliterans*,
- nešpecifikovaná ILD,
- idiopatická a
- Sting-asociovaná vaskulopatia.

Výsledky pre primárny koncový ukazovateľ boli:

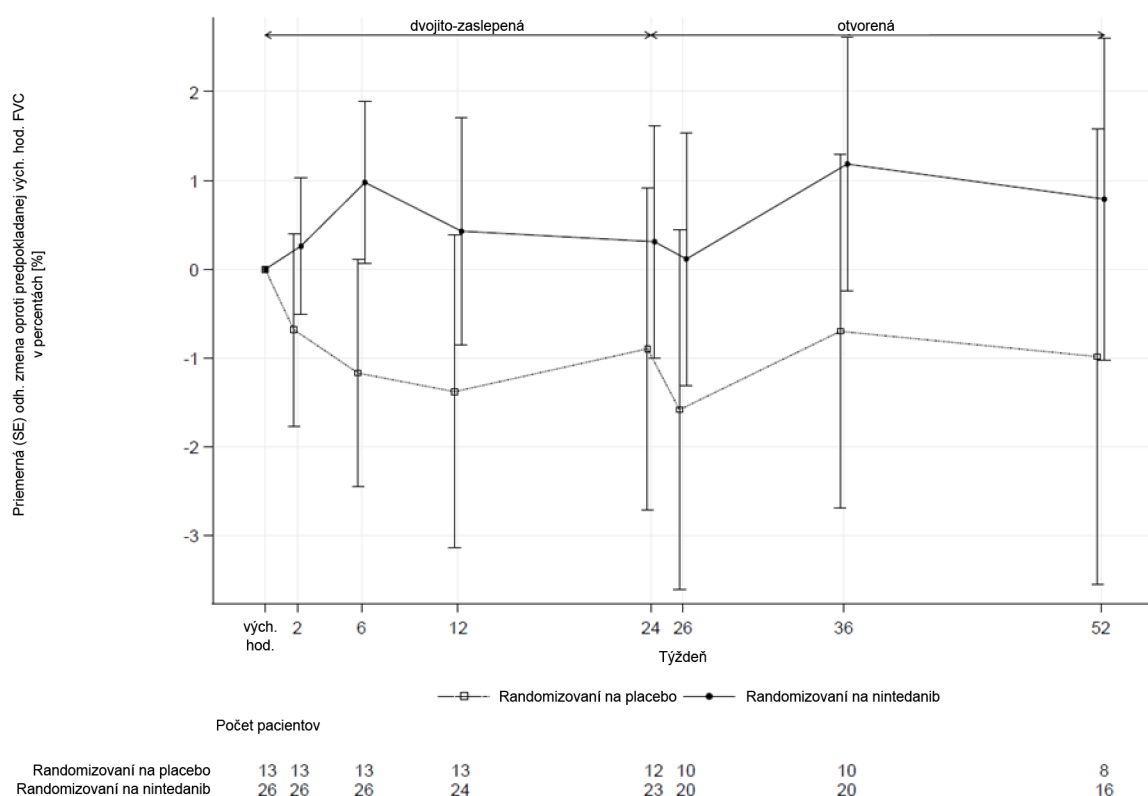
- **Expozícia nintedanibu:**
 - Expozícia nintedanibu opísaná ako $AUC_{\tau,ss}$ založená na odbere vzoriek v rovnovážnom stave bola vo všeobecnosti podobná u detí a dospievajúcich a porovnateľná s $AUC_{\tau,ss}$ pozorovanou u dospelých (pozri časť 5.2).
- **Nežiaduce udalosti vzniknuté počas liečby (24. týždeň):**
 - skupina s nintedanibom: 84,6 % pacientov (6 – 11 rokov: 75,0 %, 12 – 17 rokov: 88,9 %),
 - skupina s placebom: 84,6 % pacientov (6 – 11 rokov: 100 %, 12 – 17 rokov: 77,8 %).

Zmena predpokladanej % hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC) oproti východiskovej hodnote bola hodnotená ako sekundárny koncový ukazovateľ účinnosti. Výsledky (obrázok 6):

- **24. týždeň:**
 - skupina s nintedanibom: upravená priemerná zmena = 0,31 (95 % CI: -2,36; 2,98),
 - skupina s placebom: upravená priemerná zmena = -0,89 (95 % CI: -4,61; 2,82),
 - rozdiel predpokladanej % hodnoty FVC 1,21 (95 % CI: -3,40; 5,81) v prospech nintedanibu.
- **52. týždeň:**
 - randomizovaná skupina s nintedanibom: upravená priemerná zmena = 0,79 (95 % CI: -2,95; 4,53),
 - randomizovaná skupina s placebom: upravená priemerná zmena = -0,98 (95 % CI: -6,26; 4,30)

Pre koncový ukazovateľ predpokladanej % hodnoty FVC a niekoľko ďalších exploračných koncových ukazovateľov účinnosti sa u pediatrických pacientov pozorovala vysoká variabilita v odpovediach na liečbu nintedanibom.

Obrázok 6: Upravený priemer (SE) absolútnej zmeny predpokladanej % hodnoty FVC oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov – liečený súbor*



* Po 24 týždňoch liečby dostávali všetci pacienti nintedanib v otvorenej časti skúšania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim nintedanib vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s IPF.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim nintedanib u pediatrickej populácie mladšej ako 6 rokov s fibrotizujúcimi ILD (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nintedanib dosiahol maximálne plazmatické koncentrácie približne po 2 – 4 hodinách po perorálnom podaní vo forme mäkkej želatínovej kapsuly pri podaní v sýtom stave (rozpätie 0,5 – 8 h). Absolútna biologická dostupnosť 100 mg dávky bola 4,69 % (90 % CI: 3,615 – 6,078) u zdravých dobrovoľníkov. Absorpcia a biologická dostupnosť sa znižujú vplyvom transportérov a silným metabolizmom prvého prechodu. Expozícia nintedanibu sa zvyšovala úmerne s dávkou v rozsahu dávok 50 – 450 mg jedenkrát denne a 150 – 300 mg dvakrát denne. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosiahli najneskôr do jedného týždňa podávania dávky.

Po konzumácii jedla sa expozícia nintedanibu zvýšila približne o 20 % v porovnaní s podaním nalačno (CI: 95,3 – 152,5 %) a absorpcia bola oneskorená (medián t_{max} nalačno: 2,00 h; s jedlom: 3,98 h).

V *in vitro* štúdií nemalo zmiešanie kapsúl nintedanibu s malým množstvom jablkového pyré alebo čokoládového pudingu až do 15 minút žiadny vplyv na farmaceutickú kvalitu. Pri dlhšej expozícii mäkkému jedlu sa pozorovalo napučanie a deformácia kapsúl z dôvodu absorpcie vody želatínovým obalom kapsuly. Preto sa pri užívaní kapsúl s mäkkým jedlom neočakáva zmena klinického účinku, ak sa užijú ihneď.

V štúdiu biologickej dostupnosti nintedanibu po jednorazovej dávke u zdravých dospelých mužov, ktorým bol liek podaný buď ako jedna 100 mg mäkká želatínová kapsula, alebo ako štyri 25 mg mäkké želatínové kapsuly, bola biologická dostupnosť podobná pri oboch liečbach.

Distribúcia

Nintedanib nasleduje minimálne dvojfázovú kinetiku dispozície. Po intravenóznom podaní infúziou bol pozorovaný vysoký distribučný objem (V_{ss} : 1 050 l, 45,0 % gCV).

In vitro viazanie nintedanibu na proteíny v ľudskej plazme bolo vysoké, s viazanou frakciou 97,8 %. Za hlavný väzbový proteín sa považuje sérový albumín. Nintedanib sa preferenčne distribuuje v plazme s pomerom krv/plazma 0,869.

Biotransformácia

Prevládajúcou metabolickou reakciou pre nintedanib je hydrolytické štiepenie esterázami, ktoré vedie k vzniku voľnej kyslej frakcie BIBF 1202. BIBF 1202 sa potom glukuroniduje enzýmami uridín-5'-difosfo-glukuronozyltransferázy (UGT), konkrétne UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10, na BIBF 1202 glukuronid.

Iba malý rozsah biotransformácie nintedanibu pozostával z CYP dráh s CYP 3A4 ako prevládajúcim zapojeným enzýmom. V ľudskej štúdiu ADME sa hlavný metabolit závislý na CYP v plazme nedal zistiť. *In vitro* predstavoval metabolizmus závislý na CYP približne 5 % v porovnaní s približne 25 % esterického štiepenia. Nintedanib, BIBF 1202 a BIBF 1202 glukuronid v predklinických štúdiách neinhobovali ani neindukovali CYP enzýmy. Liekové interakcie medzi nintedanibom a CYP substrátmi, CYP inhibítormi alebo CYP induktormi sa preto neočakávajú.

Eliminácia

Celkový plazmatický klírens po intravenóznom podaní infúziou bol vysoký (CL: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Vylučovanie nezmeneného liečiva močom do 48 h bolo približne 0,05 % dávky (31,5 % gCV) po perorálnom a približne 1,4 % dávky (24,2 % gCV) po intravenóznom podaní. Renálny klírens bol 20 ml/min (32,6 % gCV). Hlavnou cestou eliminácie rádioaktivity súvisiacej s liekom po perorálnom podaní [14 C] nintedanibu bolo vylučovanie stolicou/žlčou (93,4 % dávky, 2,61 % gCV). Prispenie renálneho vylučovania k celkovému klírnsu bolo nízke (0,649 % dávky, 26,3 % gCV). Celkové vylučovanie sa považovalo za ukončené (viac než 90 %) do 4 dní po podaní dávky. Koncový polčas nintedanibu bol od 10 do 15 h (% gCV približne 50 %).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu možno považovať za lineárne vzhľadom k času (t. j. údaje o jednorazovej dávke je možné extrapolovať na údaje o opakovaných dávkach). Akumulácia pri opakovanom podávaní bola 1,04-násobná pre C_{max} a 1,38-násobná pre AUC_{τ} . Najnižšie koncentrácie nintedanibu zostali stabilné viac než jeden rok.

Transport

Nintedanib je substrát P-gp. Viac informácií o interakčnom potenciáli nintedanibu s týmto transportérom si pozrite v časti 4.5. Preukázalo sa, že nintedanib *in vitro* nie je substrátom ani inhibítorom OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 alebo MRP-2. Nintedanib nebol ani substrátom BCRP. *In vitro* sa pozoroval iba slabý inhibičný potenciál na OCT-1, BCRP a P-gp, ktorý sa z hľadiska klinického významu považuje za nízky. To isté platí pre nintedanib ako substrát OCT-1.

Populačná farmakokinetická analýza v osobitných populáciách

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu boli podobné u zdravých dobrovoľníkov, pacientov s IPF, pacientov s inými chronickými fibrotizujúcimiILD s progresívnym fenotypom, pacientov s SSc-ILD

a pacientov s nádorovým ochorením. Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej (PopPK) analýzy u pacientov s IPF a pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (*Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) (N = 1 191) a popisných skúmaní nebola expozícia nintedanibu ovplyvnená pohlavím (s korekciou telesnej hmotnosti), miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadnutou podľa klirensu kreatinínu), konzumáciou alkoholu ani genotypom P-gp.

PopPK analýza naznačovala mierny účinok na expozíciu nintedanibu v závislosti od veku, telesnej hmotnosti a rase (pozri nižšie). Na základe vysokej interindividuálnej variability expozície sa pozorované mierne účinky nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.4).

Vek

Expozícia nintedanibu sa zvyšovala lineárne s vekom. $AUC_{\tau,ss}$ sa znížila o 16 % u pacienta vo veku 45 rokov a zvýšila o 13 % u pacienta vo veku 76 rokov v porovnaní s pacientom s mediánom veku 62 rokov. Vekový rozsah pokrytý analýzou bol 29 až 85 rokov; približne 5 % populácie bolo starších ako 75 rokov. Na základe PopPK modelu sa u pacientov vo veku ≥ 75 rokov pozorovalo v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov zvýšenie expozície nintedanibu o približne 20 – 25 %.

Pediatrická populácia

Na základe analýzy farmakokinetických údajov zo štúdie InPedILD (1199-0337) viedlo perorálne podávanie nintedanibu podľa algoritmu dávkovania založeného na telesnej hmotnosti k expozícii v rozsahu pozorovanom u dospelých pacientov. Pozorované geometrické priemery expozícií $AUC_{\tau,ss}$ (geometrický koeficient variácie) boli 175 ng/ml h (85,1 %) u 10 pacientov vo veku 6 až 11 rokov a 167 ng/ml h (83,6 %) u 23 pacientov vo veku 12 až 17 rokov.

Analýzy expozície a odpovede údajov zo štúdie InPedILD naznačovali vzťah podobný E_{max} medzi expozíciou a predpokladanou % hodnotou FVC, ako aj Z-skóre FVC, čo bolo podporované údajmi u dospelých. Pre predpokladanú % hodnotu FVC bola hodnota EC_{50} 4,4 ng/ml (relatívna štandardná chyba: 28,6 %), zatiaľ čo pre Z-skóre FVC bola hodnota EC_{50} 5,0 ng/ml (relatívna štandardná chyba: 75,3 %).

Nintedanib sa neskúmal u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie pečene.

U detí a dospievajúcich s fibrotizujúcimiILD a miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy A) populačné farmakokinetické modelovanie naznačuje, že odporúčané zníženia dávky (pozri časť 4.2) by viedli k expozíciám konzistentným s expozíciami nintedanibu u dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy A) pri príslušnej odporúčanej zníženej dávke.

Telesná hmotnosť

Pozorovala sa inverzná korelácia medzi telesnou hmotnosťou a expozíciou nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ sa zvýšila o 25 % u pacienta s telesnou hmotnosťou 50 kg (5. percentil) a znížila o 19 % u pacienta s telesnou hmotnosťou 100 kg (95. percentil) v porovnaní s pacientom s mediánom telesnej hmotnosti 71,5 kg.

Rasa

Populačná priemerná expozícia nintedanibu bola o 33 – 50 % vyššia u čínskych, taiwanských a indických pacientov a o 16 % vyššia u japonských pacientov, zatiaľ čo bola o 16 – 22 % nižšia u kórejských pacientov v porovnaní s belochmi (s korekciou telesnej hmotnosti). Údaje o pacientoch čiernej rasy boli veľmi obmedzené, ale v rovnakom rozsahu ako u belochov.

Porucha funkcie pečene

V špecializovanej štúdii fázy I s použitím jednorazovej dávky a v porovnaní so zdravými jedincami bola expozícia nintedanibu na základe C_{max} a AUC 2,2-násobne vyššia u dobrovoľníkov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A; 90 % CI 1,3 – 3,7 pre C_{max} a 1,2 – 3,8 pre AUC v uvedenom

poradí). U dobrovoľníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) bola expozícia 7,6-násobne vyššia na základe $C_{\max}$ (90 % CI 4,4 – 13,2) a 8,7-násobne vyššia (90 % CI 5,7 – 13,1) na základe AUC, v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Jedinci so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa neskúmali.

Súbežná liečba s pirfenidónom

V špecializovanej farmakokinetickej štúdii sa skúmala súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom u pacientov s IPF. Skupina 1 dostala jednorazovú dávku 150 mg nintedanibu pred a po titracii smerom nahor na 801 mg pirfenidónu trikrát denne v rovnovážnom stave (N = 20 liečených pacientov). Skupina 2 dostávala liečbu 801 mg pirfenidónu trikrát denne v rovnovážnom stave a bol u nej stanovený farmakokinetický profil pred a po najmenej 7 dňoch súbežnej liečby 150 mg nintedanibu dvakrát denne (N = 17 liečených pacientov).

V skupine 1 boli upravené geometrické priemerné pomery (90 % interval spoľahlivosti (CI)) 93 % (57 % – 151 %) pre $C_{\max}$ a 96 % (70 % – 131 %) pre AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 12 pre porovnanie medzi jednotlivcami). V skupine 2 boli upravené geometrické priemerné pomery (90 % (CI)) 97 % (86 % – 110 %) pre $C_{\max,ss}$ a 95 % (86 % – 106 %) pre $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidónu (n = 12 pre porovnanie medzi jednotlivcami).

Na základe týchto výsledkov sa nezistil žiadny dôkaz relevantných farmakokinetických liekových interakcií medzi nintedanibom a pirfenidónom pri ich súbežnom podávaní (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba s bosentanom

V špecializovanej farmakokinetickej štúdii sa skúmala súbežná liečba nintedanibom a bosentanom u zdravých dobrovoľníkov. Jedinci dostali jednorazovú dávku 150 mg nintedanibu pred a po opakovanom podávaní 125 mg bosentanu dvakrát denne v rovnovážnom stave. Upravené geometrické priemerné pomery (90 % interval spoľahlivosti (CI)) boli 103 % (86 % – 124 %) pre $C_{\max}$ nintedanibu a 99 % (91 % – 107 %) pre AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 13), čo naznačuje, že súbežné podávanie nintedanibu s bosentanom nezmenilo farmakokinetické vlastnosti nintedanibu (pozri časť 5.2).

Súbežná liečba perorálnymi hormonálnymi kontraceptívami

V špecializovanej farmakokinetickej štúdii dostali pacientky s SSc-ILD jednorazovú dávku kombinácie 30 μ g etinylestradiolu a 150 μ g levonorgestrelu pred podávaním a po podávaní dávky 150 mg nintedanibu dvakrát denne po dobu aspoň 10 dní. Upravené geometrické priemerné pomery (90 % interval spoľahlivosti (CI)) boli 117 % (108 % – 127 %; $C_{\max}$) a 101 % (93 % – 111 %; AUC_{0-tz}) pre etinylestradiol a 101 % (90 % – 113 %; $C_{\max}$) a 96 % (91 % – 102 %; AUC_{0-tz}) pre levonorgestrel, v uvedenom poradí (n = 15), čo naznačuje, že súbežné podávanie nintedanibu nemá žiadny významný vplyv na plazmatickú expozíciu etinylestradiolu a levonorgestrelu.

Vzťah medzi expozíciou a odpoveďou

Analýzy vzťahu medzi expozíciou a odpoveďou pacientov s IPF a inými chronickými fibrotizujúcimiILD s progresívnym fenotypom naznačili slabý vzťah medzi plazmatickou expozíciou nintedanibu a zvýšeniami hladín ALT a/alebo AST. Skutočná podaná dávka môže byť lepším prediktorom rizika rozvoja hnačky akejkoľvek intenzity, aj keď sa nedá vylúčiť plazmatická expozícia ako faktor určujúci riziko (pozri časť 4.4).

Pre analýzy expozície a odpovede v pediatickej populácii pozri podčasť pediatická populácia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Štúdie toxicity s použitím jednorazovej dávky na potkanoch a myšiach naznačovali nízky akútny toxický potenciál nintedanibu. V toxikologických štúdiách s opakovanými dávkami u mladých

potkanov boli pozorované nezvratné zmeny skloviny a dentínu kontinuálne rýchlo rastúcich rezákov, avšak neboli pozorované u črenových zubov ani stoličiek. Okrem toho sa pozorovalo zhrubnutie epifýzových rastových platničiek počas fáz rastu kostí, ktoré bolo po prerušení liečby reverzibilné. Tieto zmeny sú známe z iných VEGFR-2 inhibítorov a možno ich považovať za skupinové účinky.

V štúdiách toxicity na nehlodavcoch boli pozorované hnačka a vracanie, sprevádzané zníženou konzumáciou potravy a úbytkom telesnej hmotnosti.

O zvýšení hladín pečeneových enzýmov u potkanov, psov a opíc cynomolgus nebol žiadny dôkaz. Mierne zvýšenia hladín pečeneových enzýmov, ktoré neboli spôsobené závažnými nežiaducimi účinkami ako hnačka, boli pozorované iba u opíc rézus.

Reprodukčná toxicita

U potkanov sa pozorovala embryonálna/fetálna letalita a teratogénne účinky pri úrovniach expozície nižších, ako je expozícia u ľudí pri MRHD 150 mg dvakrát denne. Pri úrovniach subterapeutickej expozície boli tiež zaznamenané účinky na vývoj axiálneho skeletu a na vývoj veľkých artérií.

U králikov sa pozorovala embryonálna/fetálna letalita a teratogénne účinky pri expozícii približne 3-násobne vyššej, ako je expozícia pri MRHD, ale nejednoznačné účinky na embryonálny/fetálny vývoj axiálneho skeletu a srdca boli zaznamenané už pri expozícii pod úrovňou expozície pri MRHD 150 mg dvakrát denne.

V pre- a postnatálnej vývojovej štúdii na potkanoch boli účinky na pre- a postnatálny vývoj pozorované pri nižšej expozícii, ako je expozícia pri MRHD.

Štúdia samčej fertility a skorého embryonálneho vývoja až po implantáciu u potkanov neodhalila účinky na reprodukčný trakt samcov a samčiu fertilitu.

U potkanov sa malé množstvá rádiologicky označeného nintedanibu a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka ($\leq 0,5$ % podávanej dávky).

Z 2-ročných štúdií karcinogenity na myšiach a potkanoch nevyplýval dôkaz o karcinogénnom potenciáli nintedanibu.

Štúdie genotoxicity nenaznačovali pre nintedanib žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom
Lauroylmakrogol-glycerolSójový lecitín (E 322)

Obal kapsuly

Želatína
Glycerol (E 422)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žltý oxid železitý (E 172)

Čierna potlač

Šelak

Čierny oxid železitý (E 172)

Hydroxid amónny

Propylénglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia s hliníkovo/hliníkovými blistrami s jednotlivými dávkami obsahujúce 30 × 1 a 60 × 1 mäkkú kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

V prípade kontaktu s obsahom kapsuly si treba ihneď umyť ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Nintedanib Viatriis 100 mg mäkké kapsuly

EU/1/25/1959/001

EU/1/25/1959/002

Nintedanib Viatriis 150 mg mäkké kapsuly

EU/1/25/1959/003

EU/1/25/1959/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: {DD. mesiac RRRR}

Dátum posledného predĺženia registrácie: {DD. mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Nintedanib Viatris 100 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje nintedaníbium-erylát zodpovedajúci 100 mg nintedanibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

30 × 1 mäkká kapsula

60 × 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nintedanib Viartis 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister s jednotlivými dávkami

1. NÁZOV LIEKU

Nintedanib Viatris 100 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Nintedanib Viatris 150 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje nintedaníbium-erylát zodpovedajúci 150 mg nintedanibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

30 × 1 mäkká kapsula

60 × 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nintedanib Viatriis 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister s jednotlivými dávkami

1. NÁZOV LIEKU

Nintedanib Viatris 150 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nintedanib Viatris 100 mg mäkké kapsuly

Nintedanib Viatris 150 mg mäkké kapsuly

nintedanib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nintedanib Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nintedanib Viatris
3. Ako užívať Nintedanib Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nintedanib Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nintedanib Viatris a na čo sa používa

Nintedanib Viatris obsahuje liečivo nintedanib, liek patriaci do triedy takzvaných inhibítorov tyrozínkináz, a používa sa na liečbu nasledujúcich ochorení:

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) u dospelých

IPF je stav, pri ktorom v priebehu času dochádza k hrubnutiu tkaniva v pľúcach, jeho tuhnutiu a zjazveniu. V dôsledku toho zjazvenie znižuje schopnosť prenášať kyslík z pľúc do krvného obehu a dýchanie zhlboka sa stáva ťažkým. Nintedanib Viatris pomáha znižovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom u dospelých

Okrem IPF existujú iné ochorenia, pri ktorých tkanivo vo vašich pľúcach časom zhrubne, stuhne alebo sa zjazví (pľúcna fibróza) a jeho stav sa zhoršuje (progresívny fenotyp). Príklady týchto ochorení sú pneumonitída z precitlivenosti, autoimunitné ILD (napr. ILD spojené s reumatickou artritídou), idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia, neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia a iné ILD. Nintedanib Viatris pomáha obmedzovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

Klinicky významné, progresívne fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov

U pacientov s detskou intersticiálnou pľúcnou chorobou (chILD) sa môže vyskytnúť pľúcna fibróza. V takomto prípade dochádza u detí a dospievajúcich v priebehu času k hrubnutiu tkaniva v pľúcach, jeho tuhnutiu a zjazveniu. Nintedanib pomáha znižovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších

Systémová skleróza (SSc), tiež známa ako sklerodermia (a juvenilná systémová skleróza u detí a dospievajúcich), je zriedkavé chronické autoimúnne ochorenie, ktoré postihuje spojivové tkanivo v mnohých častiach tela. SSc spôsobuje fibrózu (zjazvenie a stuhnutie) kože a iných vnútorných orgánov, ako napríklad pľúc. Keď sú pľúca postihnuté fibrózou, nazýva sa to intersticiálna pľúcna

choroba (ILD), a preto sa toto ochorenie nazýva SSc-ILD. Fibróza v pľúcach znižuje schopnosť prenosu kyslíka do krvného obehu a kapacita dýchania je znížená. Nintedanib Viatris pomáha znižovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie v pľúcach.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nintedanib Viatris

Neužívajte Nintedanib Viatris

- ak ste tehotná,
- ak ste alergický na nintedanib, arašidy alebo sóju, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Nintedanib Viatris, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou;
- ak máte alebo ste mali problémy s obličkami alebo ak u vás bola zistená vysoká hladina bielkovín v moči;
- ak máte alebo ste mali problémy s krvácaním;
- ak užívate lieky na riedenie krvi (napr. warfarín, fenprokumón alebo heparín) na zabránenie zrážanlivosti krvi;
- ak užívate pírfenidón, pretože to môže zvýšiť riziko výskytu hnačky, nevoľnosti, vracania a problémov s pečeňou;
- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom (napr. srdcový infarkt);
- ak ste v poslednej dobe podstúpili chirurgický zákrok. Nintedanib môže u vás ovplyvňovať spôsob hojenia rán. Ak podstupujete chirurgický zákrok, liečba liekom Nintedanib Viatris sa preto zvyčajne na určitú dobu ukončí. Váš lekár rozhodne, kedy bude liečba týmto liekom obnovená;
- ak máte vysoký krvný tlak;
- ak máte neobvykle vysoký krvný tlak v pľúcnych cievach (pľúcna hypertenzia);
- ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlínu v stene krvnej cievy.

Na základe týchto informácií môže váš lekár urobiť krvné testy, napríklad preto, aby skontroloval funkciu pečene. Výsledky týchto testov váš lekár s vami prediskutuje a rozhodne, či môžete užívať Nintedanib Viatris.

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára:

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Včasná liečba hnačky je dôležitá (pozri časť 4, „Možné vedľajšie účinky“);
- ak vraciate alebo pociťujete nevoľnosť;
- ak sa u vás vyskytnú nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečeňou;
- ak sa u vás vyskytne silná bolesť v oblasti žalúdka, horúčka, zimnica, nevoľnosť, vracanie alebo pocit stuhnutosti brucha alebo nadúvanie, pretože to môžu byť príznaky prederavenia čreva („perforácia tráviaceho traktu“). Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné vredy alebo divertikulárnu chorobu alebo ak ste súbežne liečený protizápalovými liekmi (NSAID) (používané na liečbu bolesti alebo opuchu) alebo steroidmi (používané pri zápaloch a alergiách), pretože to môže toto riziko zvýšiť;
- ak sa u vás vyskytne kombinácia silnej bolesti alebo kŕčov v oblasti žalúdka, červená krv v stolici alebo hnačka, pretože to môžu byť príznaky zápalu čreva spôsobeného nedostatočným prekrvením;
- ak sa u vás vyskytne bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine, pretože to môžu byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl (typ krvnej cievy);

- ak sa u vás vyskytne tlak alebo bolesť v hrudi, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, sánke, ramene alebo ruke, búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože to môžu byť príznaky srdcového infarktu;
- ak sa u vás vyskytne akékoľvek silnejšie krvácanie;
- ak sa u vás vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť. Môže to byť prejav poškodenia krvných ciev známeho ako trombotická mikroangiopatia (TMA);
- ak sa u vás vyskytnú príznaky ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho. Môžu to byť príznaky ochorenia mozgu nazývaného syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES).

Deti a dospelí

Nintedanib Viatris nemajú užívať deti mladšie ako 6 rokov.

Váš lekár môže počas užívania tohto lieku vykonávať pravidelné zubné prehliadky aspoň každých 6 mesiacov, až kým sa vývoj zubov neukončí, a každoročne sledovať váš rast (zobrazovanie kostí).

Iné lieky a Nintedanib Viatris

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane rastlinných liekov a liekov bez predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nintedanib Viatris môže s určitými inými liekmi vzájomne reagovať. Nasledujúce lieky sú príkladmi liekov, ktoré môžu u vás zvyšovať hladiny nintedanibu v krvi a tým zvyšovať riziko vedľajších účinkov (pozri časť 4, „Možné vedľajšie účinky“):

- liek používaný na liečbu plesňových infekcií (ketokonazol),
- liek používaný na liečbu bakteriálnych infekcií (erytromycín),
- liek, ktorý ovplyvňuje váš imunitný systém (cyklosporín).

Nasledujúce lieky sú príkladmi liekov, ktoré môžu u vás znižovať hladiny nintedanibu v krvi a znižovať tak účinnosť lieku Nintedanib Viatris:

- antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu tuberkulózy (rifampicín),
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu záchvatov (karbamazepín, fenytoín),
- rastlinný liek na liečbu depresie (ľubovník bodkovaný).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Tento liek neužívajte počas tehotenstva, pretože môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu a spôsobovať vrodené chyby.

Pred začatím liečby liekom Nintedanib Viatris sa musí u vás vykonať tehotenský test, aby sa potvrdilo, že nie ste tehotná. Obráťte sa na svojho lekára.

Antikoncepcia

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia na začiatku užívania lieku Nintedanib Viatris, počas užívania lieku Nintedanib Viatris a najmenej počas 3 mesiacov po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepčnú metódu na zabránenie otehotneniu.
- Najvhodnejší spôsob antikoncepcie prediskutujte so svojim lekárom.
- Vracanie a/alebo hnačka alebo iné poruchy tráviaceho traktu môžu ovplyvniť vstrebávanie hormonálnej antikoncepcie užíwanej ústami, ako sú napríklad antikoncepčné tablety, a môžu znížiť jej účinnosť. Preto ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, poraďte sa so svojim lekárom, aby ste prediskutovali alternatívnu vhodnejšiu antikoncepčnú metódu.
- Ak počas liečby liekom Nintedanib Viatris otehotníte alebo ak si myslíte, že ste tehotná, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Dojčenie

Počas liečby liekom Nintedanib Viatris nedojčite, pretože pre dojča to môže znamenať riziko poškodenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nintedanib Viatris môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa necítite dobre, nemali by ste viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

Nintedanib Viatris obsahuje sójový lecitín

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek neužívajte (pozri časť 2, pod „Neužívajte Nintedanib Viatris“).

3. Ako užívať Nintedanib Viatris

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kapsuly užívajte dvakrát denne každý deň s odstupom približne 12 hodín približne v rovnakom čase, napríklad jednu kapsulu ráno a jednu kapsulu večer. Tým sa zabezpečí, že vo vašom krvnom obehu sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu. Kapsuly prehltajte zapíjané vodou vcelku, nežujte ich. Odporúča sa, aby ste kapsuly užívali s jedlom, t. j. počas jedla, prípadne bezprostredne pred ním alebo po ňom. Kapsulu neotvárajte ani nedrvte (pozri časť 5, pod „Ako uchovávať Nintedanib Viatris“). Na uľahčenie prehĺtania môžete užívať kapsuly s malým množstvom (jedna čajová lyžička) mäkkého jedla, studeného alebo izbovej teploty, ako je jablkové pyré alebo čokoládový puding. Kapsulu ihneď prehltnite a nerozžujte ju, aby sa zaistilo, že zostane celá.

Dospelí

Odporúčaná dávka je jedna 100 mg kapsula alebo jedna 150 mg kapsula dvakrát denne (celkovo 200 mg alebo 300 mg denne).

Denne neužívajte viac ako odporúčanú dávku 200 mg alebo 300 mg.

Ak odporúčanú dávku neznášate (pozri možné vedľajšie účinky v časti 4), váš lekár môže dennú dávku lieku Nintedanib Viatris znížiť alebo odporučiť, aby ste prestali užívať Nintedanib Viatris. Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neporadili so svojím lekárom.

Použitie u detí a dospievajúcich

Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta.

Povedzte svojmu lekárovi, ak telesná hmotnosť pacienta kedykoľvek počas liečby klesne pod 13,5 kg.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte problémy s pečeňou.

Váš lekár určí správnu dávku. Váš lekár môže v priebehu liečby dávku upraviť.

Ak odporúčanú dennú dávku kapsúl Nintedanib Viatris neznášate (pozri možné vedľajšie účinky v časti 4), váš lekár môže dennú dávku lieku Nintedanib Viatris znížiť.

Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neporadili so svojím lekárom.

Dávkovanie kapsúl nintedanibu u detí a dospievajúcich na základe telesnej hmotnosti:

Rozsah telesnej hmotnosti v kilogramoch (kg)	Dávka nintedanibu v miligramoch (mg)
13,5 – 22,9 kg	50 mg (dve 25 mg [#] kapsuly) dvakrát denne
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri 25 mg [#] kapsuly) dvakrát denne

Rozsah telesnej hmotnosti v kilogramoch (kg)	Dávka nintedanibu v miligramoch (mg)
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna 100 mg kapsula alebo štyri 25 mg [#] kapsuly) dvakrát denne
57,5 kg a viac	150 mg (jedna 150 mg kapsula alebo šesť 25 mg [#] kapsúl) dvakrát denne

[#]Nintedanib Viatris je k dispozícii len vo forme 100 mg a 150 mg mäkkých kapsúl. Preto nie je možné podávať Nintedanib Viatris pediatrickým pacientom, ktorí potrebujú dávku nižšiu ako celých 100 mg. Ak sa vyžaduje alternatívna dávka, majú sa použiť iné lieky s obsahom nintedanibu, ktoré túto možnosť ponúkajú.

Ak užijete viac lieku Nintedanib Viatris, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Nintedanib Viatris

Ak ste zabudli užiť predchádzajúcu dávku, neužívajte dve kapsuly naraz. Ďalšiu dávku lieku Nintedanib Viatris máte užiť podľa plánu v určenom čase, ako vám odporučil váš lekár alebo lekárnik.

Ak prestanete užívať Nintedanib Viatris

Neprestávajúce užívať Nintedanib Viatris bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojím lekárom. Je dôležité užívať tento liek každý deň, pokiaľ vám ho váš lekár bude predpisovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás počas liečby liekom Nintedanib Viatris vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky, venujte tomu osobitnú pozornosť:

Hnačka (veľmi častá, môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

Hnačka môže viesť k dehydratácii: strate tekutín a dôležitých solí (elektrolytov ako sodík alebo draslík) z tela. Pri prvých príznakoch hnačky pite dostatok tekutín a okamžite sa obráťte na svojho lekára. Čo najskôr začnite so zodpovedajúcou protihnačkovou liečbou, napr. loperamidom.

Počas liečby týmto liekom boli pozorované ďalšie nasledujúce vedľajšie účinky.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť,
- bolesť v dolnej časti tela (brucho),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- vracanie,
- strata chuti do jedla,
- strata telesnej hmotnosti,
- krvácanie,
- vyrážka,
- bolesť hlavy.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- zápal hrubého čreva,
- závažné problémy s pečeňou,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový infarkt,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť,
- vracanie,
- strata chuti do jedla,
- bolesť v dolnej časti tela (brucha),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- pokles telesnej hmotnosti,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- krvácanie,
- závažné problémy s pečeňou,
- vyrážka,
- bolesť hlavy.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- zápal hrubého čreva,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový infarkt,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť v dolnej časti tela (brucha),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- krvácanie,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- strata chuti do jedla,
- strata telesnej hmotnosti,
- bolesť hlavy.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- zápal hrubého čreva,
- závažné problémy s pečeňou,
- zlyhanie obličiek,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- vyrážka,
- svrbenie.

Neznáme (z dostupných údajov)

- srdcový infarkt,
- pankreatitída (zápal pankreasu),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) u detí a dospelých

Vedľajšie účinky u detí a dospelých boli podobné ako vedľajšie účinky u dospelých pacientov. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nintedanib Viatris

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blister obsahujúci kapsuly je otvorený alebo kapsula je nalomená. Ak ste prišli do kontaktu s obsahom kapsuly, ihneď si umyte ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 3).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nintedanib Viatris obsahuje

- Liečivo je nintedanib.
Každá Nintedanib Viatris 100 mg mäkká kapsula obsahuje nintedaníbium-ezylát zodpovedajúci 100 mg nintedanibu.
Každá Nintedanib Viatris 150 mg mäkká kapsula obsahuje nintedaníbium-ezylát zodpovedajúci 150 mg nintedanibu.
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom, lauroylmakrogol-glycerol a sójový lecitín (E322).
Obal kapsuly: želatína, glycerol (E 422), oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172) a žltý oxid železitý (E 172).
Čierna potlač: šelak, čierny oxid železitý (E 172), hydroxid amónny a propylénglykol (E 1520).

Ako vyzerá Nintedanib Viatris a obsah balenia

Nintedanib Viatris 100 mg mäkké kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne, mäkké želatínové kapsuly broskyňovej farby s vytlačeným nápisom „JF1“ a veľkosťou približne 16 mm × 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg mäkké kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne, mäkké želatínové kapsuly hnedej farby s vytlačeným nápisom „JF2“ a veľkosťou približne 18 mm × 7 mm.

Nintedanib Viatris je k dispozícii v blistroch s jednotlivými dávkami obsahujúcich 30 × 1 alebo 60 × 1 kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.