

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gevesla 100 mg meke kapsule

Gevesla 150 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gevesla 100 mg meke kapsule

Jedna meka kapsula sadrži nintedanibesilat što odgovara 100 mg nintedaniba.

Gevesla 150 mg meke kapsule

Jedna meka kapsula sadrži nintedanibesilat što odgovara 150 mg nintedaniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula).

Gevesla 100 mg meke kapsule

Gevesla 100 mg meke kapsule su neprozirne i duguljaste meke kapsule boje breskve koje sadrže žutu viskoznu suspenziju, s utisnutim "NT 100" crvenom tintom i duljine 13,5 do 17,5 mm.

Gevesla 150 mg meke kapsule

Gevesla 150 mg meke kapsule su smeđe neprozirne i duguljaste meke kapsule koje sadrže žutu viskoznu suspenziju, s utisnutim "NT 150" crnom tintom i duljine 15 do 19 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gevesla je indiciran u odraslih osoba za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF).

Gevesla je također indiciran u odraslih osoba za liječenje drugih kroničnih fibrozirajućih intersticijskih bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom (vidjeti dio 5.1).

Gevesla je indiciran u odraslih za liječenje intersticijske bolesti pluća u sistemske sklerozi (IBP-SSc).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u zbrinjavanju bolesti za koje je Gevesla odobrena.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 150 mg nintedaniba dvaput dnevno primijenjeno u razmaku od približno 12 sati. Primjena doze od 100 mg dvaput dnevno preporučuje se samo u bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg dvaput dnevno.

Ako se doza propusti uzeti, primjenu treba nastaviti u sljedeće predviđeno vrijeme i u preporučenoj dozi. U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu. Preporučena maksimalna dnevna doza od 300 mg ne smije se prekoračiti.

Prilagodbe doze

Osim simptomatskog liječenja, ako je primjenjivo, zbrinjavanje nuspojava nintedaniba (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8) može uključivati smanjenje doze i privremeni prekid liječenja sve dok se specifična nuspojava ne smanji do razine koje dozvoljava nastavak terapije. Liječenje nintedanibom tada se može nastaviti u punoj dozi (150 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika) ili u smanjenoj dozi (100 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika). Ako odrasli bolesnik ne podnosi dozu od 100 mg dvaput dnevno, liječenje nintedanibom se mora prekinuti.

Ako proljev, mučnina i/ili povraćanje traju unatoč odgovarajućim potpornim mjerama (uključujući antiemetičku terapiju), potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom (100 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika) ili punom dozom (150 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika). U slučaju trajnog teškog proljeva, mučnine i/ili povraćanja unatoč simptomatskom liječenju, terapija nintedanibom mora se prekinuti (vidjeti dio 4.4).

U slučaju privremenog prekida liječenja zbog povišenih vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) ili alanin aminotransferaze (ALT) $> 3\times$ od gornje granice normale (GGN), nakon što se vrijednosti transaminaza vrate na početne vrijednosti, liječenje nintedanibom može se ponovno započeti u smanjenoj dozi (100 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika), koja se postupno može povećavati do pune doze (150 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nisu primijećene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti u starijih bolesnika. Nije potrebna *a priori* prilagodba doze u starijih bolesnika. Veća je vjerojatnost da će u bolesnika ≥ 75 godina biti potrebno smanjenje doze radi zbrinjavanja nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna. Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.).

Oštećenje funkcije jetre

U odraslih bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) preporučena doza nintedaniba je 100 mg dvaput dnevno, u razmaku od približno 12 sati. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja radi zbrinjavanja nuspojava. Sigurnost i djelotvornost nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre klasificiranim kao Child Pugh B i C. Liječenje nintedanibom ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) i teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nintedanib se ne smije primjenjivati u djece (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Način primjene

Gevesla se primjenjuje peroralno. Kapsule se moraju uzeti s hranom, progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati. Kako bi se izbjeglo nenamjerno izlaganje sadržaja kapsule vanjskim utjecajima, kapsule se ne smiju otvarati ili drobiti (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na nintedanib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji probavnog sustava

Proljev

U kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1), proljev je bio najčešća prijavljena nuspojava probavnog sustava (vidjeti dio 4.8). Nuspojava je u većine bolesnika bila blagog do umjerenog intenziteta i pojavila se unutar prva 3 mjeseca liječenja.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su ozbiljni slučajevi proljeva koji je doveo do dehidracije i poremećaja elektrolita. Bolesnike se mora liječiti pri pojavi prvih znakova odgovarajućim nadomještanjem tekućine i lijekovima protiv proljeva, npr. loperamidom, a može biti potrebno smanjenje doze ili privremeni prekid terapije.

Liječenje nintedanibom može se nastaviti u smanjenoj dozi ili u punoj dozi (vidjeti dio 4.2 Prilagodbe doze). U slučaju trajnog teškog proljeva unatoč simptomatskom liječenju, liječenje nintedanibom mora se prekinuti.

Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje bile su često prijavljene gastrointestinalne nuspojave (vidjeti dio 4.8). U većine bolesnika mučnina i povraćanje bili su blagog do umjerenog intenziteta. U kliničkim ispitivanjima mučnina je dovela do prekida liječenja nintedanibom u do 2,1% bolesnika, a povraćanje je dovelo do prekida liječenja nintedanibom u do 1,4% bolesnika.

Ukoliko simptomi traju unatoč odgovarajućim suportivnim mjerama (uključujući antiemetičku terapiju), potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom ili punom dozom (vidjeti dio 4.2 Prilagodbe doze). U slučaju trajnih teških simptoma, terapija nintedanibom mora se prekinuti.

Jetrena funkcija

Sigurnost i djelotvornost nintedaniba nisu ispitane u bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) ili teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre. Stoga, liječenje nintedanibom nije preporučeno u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Na temelju povećane izloženosti može postojati povećan rizik od nuspojava u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A). Odrasle bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) potrebno je liječiti smanjenom dozom nintedaniba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Tijekom liječenja nintedanibom opaženi su slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima, uključujući teško oštećenje jetre sa smrtnim ishodom. Većina jetrenih događaja javila se unutar prva tri mjeseca liječenja. Stoga se razine jetrenih transaminaza i bilirubina moraju ispitati prije početka liječenja i tijekom prvog mjeseca liječenja nintedanibom. Bolesnike je zatim potrebno nadzirati u redovitim intervalima tijekom naredna dva mjeseca liječenja te potom periodično, npr. pri svakom dolasku bolesnika na pregled ili prema kliničkoj indikaciji.

Povišenja vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST, alkalne fosfataze u krvi (AP), gama-glutamyltransferaze (GGT), vidjeti dio 4.8) i bilirubina su u većini slučajeva nakon sniženja doze ili prekida primjene bila reverzibilna. Ako su izmjerena povišenja transaminaza (AST ili ALT) > 3x od GGN, preporučuje se smanjiti dozu ili privremeno prekinuti liječenje nintedanibom, a bolesnika se mora pomno nadzirati. Kada se razine transaminaza vrate na početne vrijednosti, liječenje nintedanibom može se nastaviti punom dozom ili ponovno započeti smanjenom dozom, koja se može postupno povećavati do pune doze (vidjeti dio 4.2 Prilagodbe doze). Ako su bilo koja povišenja jetrenih testova povezana s kliničkim znakovima ili simptomima oštećenja jetre, npr. žuticom, liječenje nintedanibom mora se trajno prekinuti. Moraju se istražiti drugi uzorci povišenja jetrenih enzima.

Odrasli bolesnici niske tjelesne težine (< 65 kg), bolesnici azijskog porijekla i žene imaju viši rizik od povišenja vrijednosti jetrenih enzima. Izloženost nintedanibu linearno se povećava s dobi bolesnika, što bi također moglo povećati rizik razvoja povišenih vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike s ovim čimbenicima rizika.

Bubrežna funkcija

Uz primjenu nintedaniba zabilježeni su slučajevi oštećenja/zatajenja funkcije bubrega, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom terapije nintedanibom, s time da osobitu pozornost treba posvetiti bolesnicima koji imaju čimbenike rizika za oštećenje/zatajenje funkcije bubrega. U slučaju oštećenja/zatajenja funkcije bubrega, potrebno je razmotriti prilagodbu terapije (vidjeti dio 4.2 Prilagodbe doze).

Krvarenje

Inhibicija receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja.

Bolesnici s poznatim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s naslijeđenom predispozicijom za krvarenje ili bolesnike koji primaju punu dozu antikoagulantnog liječenja, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih slučajeva krvarenja koje nije bilo ozbiljno i slučajeva ozbiljnog krvarenja od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, (uključujući bolesnike sa ili bez terapije antikoagulantima ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati krvarenje). Ove bolesnike se stoga smije liječiti nintedanibom samo ukoliko je očekivana korist liječenja veća od potencijalnog rizika.

Arterijski tromboembolijski događaji

Bolesnici s anamnezom nedavnog infarkta miokarda ili moždanog udara bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika arterijski tromboembolijski događaji nisu bili često prijavljeni (nintedanib 2,5% naspram placebo 0,7% za INPULSIS; nintedanib 0,9% naspram placebo 0,9% za INBUILD; nintedanib 0,7% naspram placebo 0,7% za SENCIS). U ispitivanjima INPULSIS veći postotak bolesnika doživio je infarkt miokarda u skupini liječenoj nintedanibom (1,6%) nego u skupini koja je primala placebo (0,5%), dok su štetni događaji, koji odražavaju ishemijsku bolest srca, bili uravnoteženi između skupina liječenih nintedanibom i placebo. U ispitivanju INBUILD infarkt miokarda bio je opažen u niskoj učestalosti: nintedanib 0,9% naspram placebo 0,9%. U ispitivanju SENCIS infarkt miokarda bio je opažen u niskoj učestalosti u skupini koja je primala placebo (0,7%) i nije bio opažen u skupini liječenoj nintedanibom. Nužan je oprez u liječenju bolesnika s višim kardiovaskularnim rizikom uključujući poznatu koronarnu arterijsku bolest. Privremeni prekid liječenja mora se razmotriti u bolesnika koji razviju znakove ili simptome akutne ishemije miokarda.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene nintedaniba potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Venska tromboembolija

U kliničkim ispitivanjima nije opažen povećani rizik od venske tromboembolije u bolesnika liječenih nintedanibom. Zbog mehanizma djelovanja nintedaniba, bolesnici mogu imati povećani rizik tromboembolijskih događaja.

Gastrointestinalne perforacije i ishemijski kolitis

U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika, učestalost bolesnika s perforacijom bila je do 0,3% u obje liječene skupine. Zbog mehanizma djelovanja nintedaniba, bolesnici mogu imati povećani rizik gastrointestinalnih perforacija. Slučajevi gastrointestinalnih perforacija i slučajevi ishemijskog kolitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod, prijavljeni su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Posebni oprez se mora primijeniti pri liječenju bolesnika koji su bili podvrgnuti ranijem abdominalnom kirurškom zahvatu, koji u anamnezi imaju peptički ulkus, divertikularnu bolest ili istodobno primaju kortikosteroide ili nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-ove). Liječenje nintedanibom se smije započeti najmanje 4 tjedna nakon abdominalnog kirurškog zahvata. Liječenje nintedanibom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju gastrointestinalnu perforaciju ili ishemijski kolitis. Iznimno se nintedanib može ponovno primijeniti nakon potpunog povlačenja ishemijskog kolitisa i pažljive ocjene bolesnikovog stanja i drugih čimbenika rizika.

Proteinurija nefrotskog ranga i trombotska mikroangiopatija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je vrlo malo slučajeva proteinurije nefrotskog ranga s oštećenjem ili bez oštećenja funkcije bubrega. Histološki nalazi u pojedinačnim slučajevima bili su konzistentni s glomerularnom mikroangiopatijom s bubrežnim trombima ili bez bubrežnih tromba. Nakon prekida primjene nintedaniba, opaženo je povlačenje simptoma uz zaostalu proteinuriju u nekim slučajevima. U bolesnika koji razviju znakove ili simptome nefrotskog sindroma potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Inhibitori VEGF puta povezani su s trombotskom mikroangiopatijom (TMA), uključujući i svega nekoliko izvješća za nintedanib. Ako bolesnik koji prima nintedanib ima laboratorijske ili kliničke nalaze povezane s trombotskom mikroangiopatijom, potrebno je prekinuti liječenje nintedanibom i provesti temeljitu procjenu za trombotsku mikroangiopatiju.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko slučajeva sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). PRES je neurološki poremećaj (potvrđuje se snimanjem magnetskom rezonancijom) koji se može manifestirati glavoboljom, hipertenzijom, smetnjama vida, napadajima, letargijom, konfuzijom i drugim smetnjama vida i neurološkim smetnjama te može biti smrtonosan. PRES je zabilježen uz druge inhibitore VEGF-a. Ako se sumnja na PRES, liječenje nintedanibom mora se prekinuti. Ponovno započinjanje terapije nintedanibom u bolesnika u kojih je prethodno došlo do pojave PRES-a nije istraženo i ovisi o preporuci liječnika.

Hipertenzija

Primjena nintedaniba može povisiti krvni tlak. Sistemske krvni tlak se mora mjeriti periodički i prema kliničkoj indikaciji.

Plućna hipertenzija

Podaci o primjeni nintedaniba u bolesnika s plućnom hipertenzijom su ograničeni.

Bolesnici sa značajnom plućnom hipertenzijom (srčani indeks ≤ 2 l/min/m² ili parenteralni epoprostenol/treprostinil ili značajno zatajenje desnog srca) bili su isključeni iz ispitivanja INBUILD i SENSICIS.

Nintedanib se ne smije primjenjivati u bolesnika sa značajnom plućnom hipertenzijom. Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike s blagom do umjerenom plućnom hipertenzijom.

Komplikacije pri cijeljenju rana

U kliničkim ispitivanjima nije opažena povećana učestalost usporenog cijeljenja rana. Na temelju mehanizma djelovanja, nintedanib može usporiti cijeljenje rana. Nisu provedena ciljana ispitivanja za istraživanje učinka nintedaniba na cijeljenje rana. Liječenje nintedanibom stoga se smije započeti, ili u slučaju perioperativnog prekida, nastaviti samo na temelju kliničke procjene odgovarajućeg cijeljenja rane.

Istodobna primjena s pirfenidonom

U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju istraženo je istodobno liječenje nintedanibom s pirfenidonom u bolesnika s IPF-om. Na temelju rezultata, nema dokaza da postoje značajne farmakokinetičke interakcije nintedaniba i pirfenidona kada se primjenjuju u kombinaciji (vidjeti dio 5.2). Zbog sličnosti sigurnosnih profila ta dva lijeka, mogu se očekivati aditivne nuspojave, uključujući gastrointestinalne i jetrene štetne događaje. Omjer koristi i rizika istodobne primjene s pirfenidonom nije ustanovljen.

Učinak na QT-interval

U programu kliničkog ispitivanja nije opažen dokaz produljenja QT-intervalu za nintedanib (dio 5.1). Budući da je poznato da neki drugi inhibitori tirozin kinaze utječu na QT-interval, nužan je oprez pri primjeni nintedaniba u bolesnika koji mogu razviti produljenje QTc-intervalu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib je supstrat za P-gp (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena s potentnim inhibitorom P-gp-a ketokonazolom povećala je izloženost nintedanibu 1,61 puta na temelju AUC i 1,83 puta na temelju C_{max} u ciljanom ispitivanju interakcija lijekova. U ispitivanju interakcija lijekova s potentnim induktorom P-gp-a rifampicinom, izloženost nintedanibu smanjila se na 50,3% na temelju AUC i na 60,3% na temelju C_{max} nakon istodobne primjene s rifampicinom u usporedbi s primjenom samo nintedaniba. Ako su primijenjeni istodobno s nintedanibom, potentni inhibitori P-gp-a (npr. ketokonazol, eritromicin ili ciklosporin) mogu povećati izloženost nintedanibu. U takvim slučajevima, bolesnike se mora pažljivo nadzirati u smislu podnošljivosti nintedaniba. Zbrinjavanje nuspojava može zahtijevati privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid liječenja nintedanibom (vidjeti dio 4.2).

Potentni induktori P-gp-a (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava) mogu smanjiti izloženost nintedanibu. Mora se razmotriti odabir drugog istodobnog lijeka, koji nema, ili ima minimalan potencijal indukcije P-gp-a.

Enzimi citokroma (CYP)

Samo se mali dio biotransformacije nintedaniba odvija putem CYP enzima. Nintedanib i njegovi metaboliti, BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom i njegov glukuronid, BIBF 1202 glukuronid, nisu inhibirali ili inducirali CYP enzime u pretkliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.2). Stoga se vjerojatnost interakcija lijekova s nintedanibom na temelju CYP metabolizma smatra malom.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Istodobna primjena nintedaniba s oralnim hormonskim kontraceptivima nije u značajnoj mjeri promijenila farmakokinetiku oralnih hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena nintedaniba s bosentanom nije promijenila farmakokinetiku nintedaniba (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Nintedanib u ljudi može uzrokovati fetalno oštećenje (vidjeti dio 5.3). Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja nintedanibom te da na početku, tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze nintedaniba koriste visokoučinkovite metode kontracepcije. Nintedanib ne utječe značajno na izloženost etinilestradiolu i levonogestrelu u plazmi (vidjeti dio 5.2). Djelotvornost oralnih hormonskih kontraceptiva može se smanjit povraćanjem i/ili proljevom ili drugim stanjima u kojima je možda smanjena apsorpcija. Ženama koje uzimaju oralne hormonske kontraceptive i u kojih se jave ova stanja, potrebno je savjetovati primjenu druge visoko učinkovite kontracepcijske mjere.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni nintedaniba u trudnica, ali pretklinička ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost ove djelatne tvari (vidjeti dio 5.3). Budući da nintedanib može uzrokovati fetalno oštećenje i u ljudi, ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3), a testiranje na trudnoću mora se provesti prije liječenja nintedanibom i tijekom liječenja prema potrebi.

Bolesnice se mora uputiti da obavijeste svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudne tijekom liječenja nintedanibom.

Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja nintedaniba, liječenje se mora prekinuti i mora je se obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju nintedaniba i njegovih metabolita u majčino mlijeko.

Pretklinička ispitivanja pokazala su da su se male količine nintedaniba i njegovih metabolita ($\leq 0,5\%$ primijenjene doze) izlučile u mlijeko štakorica u laktaciji. Rizik za novorođenče/dojenče se ne može isključiti. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Plodnost

Na temelju pretkliničkih istraživanja, nema dokaza o smanjenju muške plodnosti (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanja supkronične i kronične toksičnosti nisu pružila dokaze o smanjenju plodnosti ženki štakora pri razini sistemske izloženosti usporedivoj s maksimalnom preporučenom dozom za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 150 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nintedanib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je savjetovati bolesnike da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima tijekom liječenja nintedanibom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom nintedaniba uključivale su proljev, mučninu i povraćanje, bol u abdomenu, smanjen apetit, smanjenje tjelesne težine i povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Za zbrinjavanje odabranih nuspojava vidjeti dio 4.4.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 daje sažetak nuspojava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti prema sljedećoj konvenciji:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Sažetak nuspojava prema kategoriji učestalosti

	Učestalost		
Klasifikacije organskog sustava preporučeni pojam	Idiopatska plućna fibroza	Drugi kronični fibrozirajući IBP-i s progresivnim fenotipom	Intersticijska bolest pluća povezana sa sistemskom sklerozom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
trombocitopenija	manje često	manje često	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
gubitak tjelesne težine	često	često	često
smanjeni apetit	često	vrlo često	često
dehidracija	manje često	manje često	nepoznato
Srčani poremećaji			
infarkt miokarda	manje često	manje često	nepoznato
Krvožilni poremećaji			
krvarenje (vidjeti dio 4.4)	često	često	često
hipertenzija	manje često	često	često
aneurizme i disekcije arterije	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava			
proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
povraćanje	često	vrlo često	vrlo često
pankreatitis	manje često	manje često	nepoznato
kolitis	manje često	manje često	manje često
Poremećaji jetre i žuči			
lijekom izazvano oštećenje jetre	manje često	često	manje često
povišene vrijednosti jetrenih enzima	vrlo često	vrlo često	vrlo često
povišena alanin- aminotransferaza (ALT)	često	vrlo često	često
povišena aspartat- aminotransferaza (AST)	često	često	često
povišena gama-glutamil- transferaza (GGT)	često	često	često
hiperbilirubinemija	manje često	manje često	nepoznato

povišena alkalna fosfataza u krvi	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
osip	često	često	manje često
pruritus	manje često	manje često	manje često
alopecija	manje često	manje često	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)	nepoznato	nepoznato	manje često
proteinurija	manje često	manje često	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava			
glavobolja	često	često	često
sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	nepoznato	nepoznato	nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Proljev

U kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1) proljev je bila najčešća prijavljena nuspojava probavnog sustava. U većine bolesnika događaj je bio blagog do umjerenog intenziteta. Više od dvije trećine bolesnika koji su imali proljev prijavilo je prvu pojavu proljeva već tijekom prva tri mjeseca liječenja. Većina bolesnika bila je zbrinuta terapijom protiv proljeva, smanjenjem doze ili privremenim prekidom liječenja (vidjeti dio 4.4). Pregled prijavljenih događaja proljeva u kliničkim ispitivanjima naveden je u tablici 2:

Tablica 2: Proljev u kliničkim ispitivanjima tijekom 52 tjedna

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
proljev	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
teški proljev	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
proljev koji je doveo do smanjenja doze nintedaniba	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Proljev koji je doveo do prekida primjene nintedaniba	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Porast vrijednosti jetrenih enzima

U ispitivanjima INPULSIS povišene vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 4.4) prijavljene su u 13,6% bolesnika liječenih nintedanibom naspram 2,6% bolesnika liječenih placebom. U ispitivanju INBUILD povišene vrijednosti jetrenih enzima prijavljene su u 22,6% bolesnika liječenih nintedanibom naspram 5,7% bolesnika liječenih placebom. U ispitivanju SENSCIS povišene vrijednosti jetrenih enzima bile su prijavljene u 13,2% bolesnika liječenih nintedanibom naspram 3,1% bolesnika liječenih placebom. Povišene vrijednosti jetrenih enzima bile su reverzibilne i nisu bile povezane s klinički manifestiranom bolešću jetre.

Za dodatne informacije o posebnim populacijama bolesnika, preporučenim mjerama i prilagodbama doziranja u slučaju proljeva i porasta vrijednosti jetrenih enzima, vidjeti također dio 4.4, odnosno 4.2.

Krvarenje

Učestalost bolesnika koji su imali krvarenje u kliničkim ispitivanjima bila je nešto viša u bolesnika liječenih nintedanibom ili usporediva između liječenih skupina (nintedanib 10,3% naspram placeba 7,8% za INPULSIS; nintedanib 11,1% naspram placeba 12,7% za INBUILD; nintedanib 11,1% naspram placeba 8,3% za SENSCIS). Najčešći prijavljeni događaj krvarenja bila je epistaksa koja nije bila ozbiljna. Ozbiljni događaji krvarenja pojavili su se u niskoj učestalosti u te 2 terapijske skupine (nintedanib 1,3% naspram placeba 1,4% za INPULSIS; nintedanib 0,9% naspram placeba 1,5% za INBUILD; nintedanib 1,4% naspram placeba 0,7% za SENSCIS).

Događaji krvarenja nakon stavljanja lijeka u promet uključuju ali nisu ograničeni na probavni, dišni i središnji živčani sustav, pri čemu je najčešće bio zahvaćen probavni sustav (vidjeti dio 4.4).

Proteinurija

Učestalost bolesnika koji su imali proteinuriju u kliničkim ispitivanjima bila je niska i usporediva između liječenih skupina (nintedanib 0,8% naspram placeba 0,5% za INPULSIS; nintedanib 1,5% naspram placeba 1,8% za INBUILD; nintedanib 1,0% naspram placeba 0,0% za SENSCIS). U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nefrotski sindrom. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je vrlo malo slučajeva proteinurije nefrotskog ranga s oštećenjem ili bez oštećenja funkcije bubrega. Histološki nalazi u pojedinačnim slučajevima bili su konzistentni s glomerularnom mikroangiopatijom s bubrežnim trombima ili bez bubrežnih tromba. Nakon prekida primjene nintedaniba, opaženo je povlačenje simptoma uz zaostalu proteinuriju u nekim slučajevima. U bolesnika koji razviju znakove ili simptome nefrotskog sindroma potrebno je razmotriti prekid terapije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti primjene nintedaniba u pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

Ukupno je 39 bolesnika u dobi od 6 do 17 godina liječeno u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, nakon kojeg je slijedilo otvoreno liječenje nintedanibom u varijabilnom trajanju (vidjeti dio 5.1). U skladu s profilom sigurnosti opaženom u odraslih bolesnika s IPF-om, drugim kroničnim fibrozirajućim IBP-ima s progresivnim fenotipom i IBP-SSc-om, najčešće prijavljene nuspojave uz primjenu nintedaniba tijekom placebom kontroliranog razdoblja bile su proljev (38,5 %), povraćanje (26,9 %), mučnina (19,2 %), bol u abdomenu (19,2 %) i glavobolja (11,5 %).

Poremećaji jetre i žuči prijavljeni uz primjenu nintedaniba tijekom placebom kontroliranog razdoblja bili su oštećenje jetre (3,8 %) i povišene vrijednosti na pretragama jetrene funkcije (3,8 %). Zbog ograničenih podataka, nije sigurno je li rizik od lijekom izazvanog oštećenja jetre u djece sličan onom u odraslih (vidjeti dio 4.4).

Na temelju nekliničkih nalaza, tijekom pedijatrijskog kliničkog ispitivanja praćeni su razvoj kostiju i razvoj zuba i rast kao potencijalni rizici (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalan utjecaj na razvoj zuba i rast (vidjeti dio 5.1).

Dugoročni podaci o sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni. Nije jasno kakav je potencijalni utjecaj na rast, razvoj zuba, pubertet i rizik od oštećenja jetre.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog antidota ili liječenja kod predoziranja nintedanibom. U dva bolesnika u onkološkom programu došlo je do predoziranja od maksimalno 600 mg dvaput dnevno u trajanju do osam dana. Opažene nuspojave odgovarale su poznatom profilu sigurnosti nintedaniba, tj. povišenim vrijednostima jetrenih enzima i gastrointestinalnim simptomima. Oba bolesnika oporavila su se od tih nuspojava. U ispitivanjima INPULSIS jedan je bolesnik nehotice bio izložen dozi od 600 mg dnevno u trajanju od ukupno 21 dan. Pojavio se štetni događaj (nazofaringitis) koji nije bio ozbiljan i povukao se tijekom razdoblja nepravilnog doziranja bez pojave drugih prijavljenih događaja. U slučaju predoziranja, liječenje se mora privremeno prekinuti i prema potrebi, započeti opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EX09.

Mehanizam djelovanja

Nintedanib je mala molekula, inhibitor tirozin-kinaze, uključujući α i β receptore faktora rasta koji potječe od trombocita (engl. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) receptor fibroblastnog faktora rasta (engl. *fibroblast growth factor receptor*, FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Nadalje, nintedanib inhibira kinaze Lck (limfocit-specifična protein-tirozin-kinaza), Lyn (tirozin-protein-kinaza lyn), Src (protoonkogen protein-tirozin-kinaza src) i CSF1R (receptor faktora 1 stimulacije kolonija). Nintedanib se kompetitivno veže na vezno mjesto za adenozin-trifosfat (ATP) ovih kinaza i blokira unutarstanične signalne kaskade za koje je dokazano da su uključene u patogenezu remodeliranja fibroznog tkiva u intersticijskoj bolesti pluća.

Farmakodinamički učinci

Za nintedanib je u *in vitro* ispitivanjima na ljudskim stanicama pokazano da inhibira procese za koje se pretpostavlja da su uključeni u inicijaciju patogeneze fibroze, oslobađanje profibroznih posrednika iz monocita periferne krvi i polarizaciju makrofaga u alternativno aktivirane makrofage. Za nintedanib je dokazano da inhibira temeljne procese u fibrozi organa, proliferaciji i migraciji fibroblasta i transformaciji u fenotip aktivnih miofibroblasta i lučenje izvanstaničnog matriksa. U ispitivanjima na životinjama u više modela za IPF, SSC/IBP-SSc, IBP-u reumatoidnom artritisu (RA) i fibrozu drugih organa, nintedanib je pokazao protuupalne i protufibrozne učinke u plućima, koži, srcu, bubrezima i jetri. Nintedanib je također pokazao vaskularnu aktivnost.

Smanjio je apoptozu dermalnih mikrovaskularnih endotelnih stanica i oslabio remodeliranje plućnih žila tako što je smanjio proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica, debljinu stijenki plućnih žila i postotak začepljenih krvnih žila pluća.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Idiopatska plućna fibroza (IPF)

Klinička djelotvornost nintedaniba ispitivala se u bolesnika s IPF-om u dvama randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze III s identičnim dizajnom (INPULSIS-1 (1199.32) i INPULSIS-2 (1199.34)). Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s početnom vrijednošću forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *Forced Vital Capacity*, FVC) < 50% predviđene vrijednosti (engl. *predicted*) ili početnom vrijednošću difuzijskog kapaciteta ugljičnog monoksida (DLCO, korigiranom za hemoglobin) < 30% predviđene vrijednosti. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:2 za liječenje nintedanibom 150 mg ili placebom dvaput dnevno u trajanju od 52 tjedna.

Primarna mjera ishoda bila je godišnja stopa smanjenja forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC). Ključne sekundarne mjere ishoda bile su promjena ukupnog rezultata od početnih vrijednosti u upitniku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) nakon 52 tjedna i vrijeme do prve akutne egzacerbacije IPF-a.

Godišnja stopa smanjenja FVC-a

Godišnja stopa smanjenja FVC-a (u ml) bila je značajno smanjena u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Učinak liječenja bio je konzistentan u oba ispitivanja. Rezultate individualnih i združenih ispitivanja pogledati u tablici 3.

Tablica 3: Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	204	309	219	329	423	638
Stopa ¹ (SE) smanjenja tijekom 52 tjedna	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Usporedba naspram placeba						
Razlika ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-vrijednost		<0,0001		0,0002		<0,0001

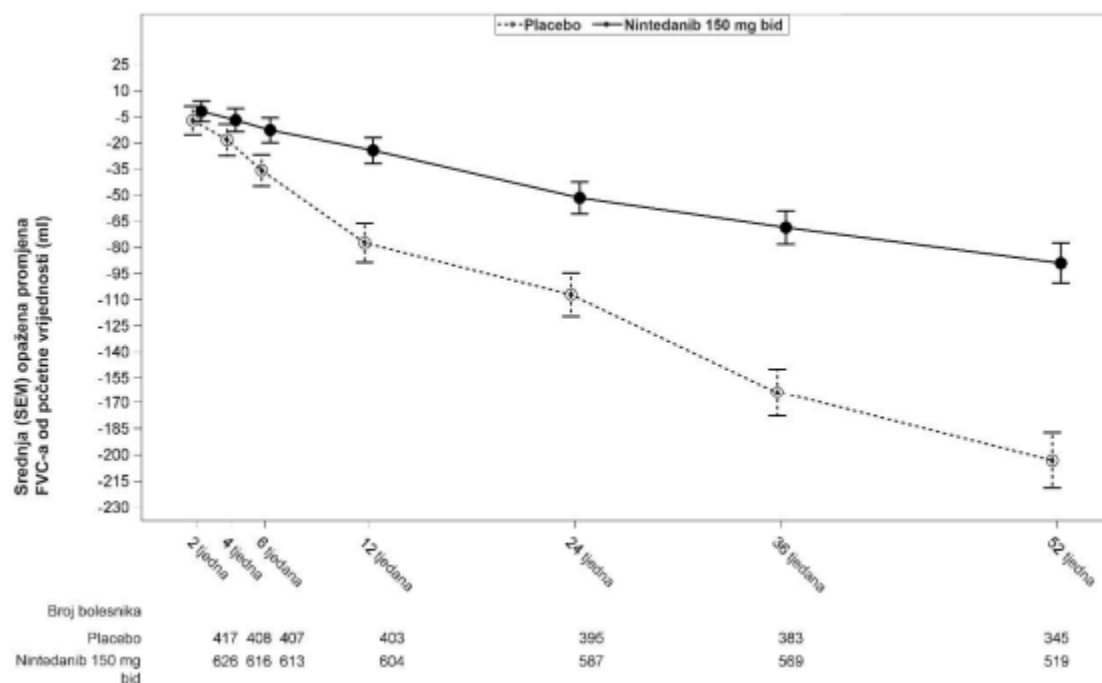
¹ Procijenjeno na temelju modela regresije nasumičnog koeficijenta. SE: standardna pogreška (engl. *standard errors*)

CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

U analizi osjetljivosti koja je pretpostavila da će u bolesnika za koje nedostaju podaci u 52. tjednu, smanjenje FVC-a nakon posljednje opažene vrijednosti biti isto kao u svih bolesnika liječenih placebom, prilagođena razlika u godišnjoj stopi smanjenja između nintedaniba i placeba iznosila je 113,9 ml/godina (95% CI 69,2, 158,5) u ispitivanju INPULSIS-1, te 83,3 ml/godina (95% CI 37,6, 129,0) u ispitivanju INPULSIS-2.

Na Slici 1 može se vidjeti razvoj promjene od početne vrijednosti tijekom vremena za obje skupine liječenja, na temelju združene analize ispitivanja INPULSIS-1 i INPULSIS-2.

Slika 1: Srednja (SEM) opažena promjena FVC-a od početne vrijednosti (ml) tijekom vremena, združena ispitivanja INPULSIS-1 i INPULSIS-2



bid = dvaput dnevno

Analiza osoba s odgovorom u FVC-u

U oba ispitivanja INPULSIS, udio osoba s odgovorom u FVC-u, definiranih kao bolesnici s apsolutnim smanjenjem FVC-a izraženog kao %-tak predviđene vrijednosti, koje ne prelazi 5% (prag koji ukazuje na povećani rizik od smrtnosti u IPF-u), bio je značajno viši u skupini koja je primala nintedanib u usporedbi s placebom. Slični rezultati opaženi su u analizama u kojima je primijenjen konzervativni prag od 10%. Rezultate individualnih i združenih ispitivanja vidjeti u tablici 4.

Tablica 4: Udio osoba s odgovorom u FVC-u nakon 52 tjedna u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	204	309	219	329	423	638
5%-tni prag						
Broj (%) osoba s odgovorom u FVC-u ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Usporedba naspram placeba						
Omjer šansi		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-vrijednost ²		0,0010		0,0011		<0,0001

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
10%-tni prag						
Broj (%) osoba s odgovorom u FVC-u ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Usporedba naspram placeba						
Omjer šansi		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(121; 2,05)
p-vrijednost ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Bolesnici s odgovorom su oni čije apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a nije veće od 5% ili 10%, ovisno o pragu i uz procjenu FVC-a nakon 52 tjedna.

²Temeljeno na logističkoj regresiji.

Vrijeme do progresije (apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a za $\geq 10\%$ ili smrt)

U oba ispitivanja INPULSIS rizik od progresije bio je statistički značajno smanjen u bolesnika liječenih nintedanibom u usporedbi s placebom. U združenoj analizi, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) je iznosio 0,60 ukazujući na 40%-tno smanjenje rizika od progresije u bolesnika liječenih nintedanibom u usporedbi s placebom.

Tablica 5: Učestalost bolesnika s apsolutnim smanjenjem postotka predviđenog za $\geq 10\%$ ili smrću tijekom 52 tjedna i vrijeme do progresije u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj pod rizikom	204	309	219	329	423	638
Bolesnici s događajima, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Usporedba naspram placeba ¹						
p-vrijednost ²		0,0001		0,0054		<0,0001
Omjer hazarda ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Temeljeno na podacima prikupljenim u razdoblju do 372 dana (52 tjedna + 7 rubnih dana)

² Temeljeno na log-rang testu.

³ Temeljeno na Coxovom regresijskom modelu.

Promjena od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika SGRO u 52. tjednu

U združenoj analizi ispitivanja INPULSIS početni rezultat na upitniku SGRO bio je 39,51 u skupini liječenoj nintedanibom i 39,58 u skupini koja je primala placebo. Procijenjena srednja vrijednost

promjene u odnosu na početne vrijednosti do 52. tjedna u ukupnom rezultatu upitnika SGRQ bila je manja u skupini liječenoj nintedanibom (3,53) od one u skupini liječenoj placebom (4,96), uz razliku između skupina liječenja od -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; $p=0,0923$). Sveukupno, učinak nintedaniba na kvalitetu života povezanu sa zdravljem, procijenjen ukupnim rezultatom upitnika SGRQ je skroman, ukazujući na manje pogoršanje u usporedbi s placebom.

Vrijeme do prve akutne egzacerbacije IPF-a

U združenoj analizi ispitivanja INPULSIS brojčano niži rizik od prve akutne egzacerbacije IPF-a opažen je u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Rezultati individualnih i združenih ispitivanja mogu se vidjeti u tablici 6.

Tablica 6: Učestalost bolesnika s akutnim egzacerbacijama IPF-a tijekom 52 tjedna i analiza vremena do prve egzacerbacije na temelju događaja koje su prijavili ispitivači u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj pod rizikom	204	309	219	329	423	638
Bolesnici s događajima, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Usporedba naspram placeba ¹						
p-vrijednost ²		0,6728		0,0050		0,0823
Omjer hazarda ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Temeljeno na podacima prikupljenim u razdoblju do 372 dana (52 tjedna + 7 rubnih dana).

² Temeljeno na log-rang testu.

³ Temeljeno na Coxovom regresijskom modelu.

U prethodno određenoj analizi osjetljivosti učestalost bolesnika s najmanje 1 procijenjenom egzacerbacijom koja se pojavila unutar 52 tjedna bila je niža u skupini bolesnika liječenih nintedanibom (1,9% bolesnika) nego u skupini liječenoj placebom (5,7% bolesnika). Analiza vremena do događaja procijenjenih kao događaji egzacerbacije korištenjem združenih podataka dala je omjer hazarda (HR) od 0,32 (95% CI 0,16; 0,65; $p=0,0010$).

Analiza preživljenja

U prethodno specificiranoj združenoj analizi podataka o preživljenju unutar ispitivanja INPULSIS, ukupna smrtnost tijekom 52 tjedna bila je niža u skupini bolesnika liječenih nintedanibom (5,5%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (7,8%). Analiza vremena do smrti rezultirala je omjerom hazarda od 0,70 (95% CI 0,43; 1,12; $p=0,1399$). Rezultati svih mjera ishoda za preživljenje (poput smrtnosti tijekom liječenja i respiratorne smrtnosti) pokazali su konzistentnu brojčanu razliku u korist nintedaniba.

Tablica 7: Smrtnost svih uzroka tijekom 52 tjedna u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj pod rizikom	204	309	219	329	423	638
Bolesnici s događajima, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Usporedba naspram placeba ¹						
p-vrijednost ²		0,2880		0,2995		0,1399
Omjer hazarda ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Temeljeno na podacima prikupljenim u razdoblju do 372 dana (52 tjedna + 7 rubnih dana)

² Temeljeno na log-rang testu.

³ Temeljeno na Coxovom regresijskom modelu.

Dugotrajno liječenje nintedanibom u bolesnika s IPF-om (INPULSIS-ON)

Otvoreni nastavak ispitivanja nintedaniba uključivao je 734 bolesnika s IPF-om. Bolesnici koji su završili razdoblje liječenja od 52 tjedna u ispitivanju INPULSIS primali su terapiju nintedanibom na otvoreni način u nastavku ispitivanja INPULSIS-ON. Medijan vremena izloženosti za bolesnike liječene nintedanibom u ispitivanjima INPULSIS i INPULSIS-ON bio je 44,7 mjeseci (raspon 11,9 - 68,3). Eksploatorne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su godišnju stopu smanjenja FVC-a tijekom 192 tjedna koja je iznosila -135,1 (5,8) ml po godini u svih liječenih bolesnika i bila je sukladna godišnjoj stopi smanjenja FVC-a u bolesnika liječenih nintedanibom u fazi III ispitivanja INPULSIS (-113,6 ml po godini).

Profil štetnih događaja za nintedanib u ispitivanju INPULSIS-ON bio je sukladan profilu u fazama III ispitivanja INPULSIS.

Bolesnici s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije (INSTAGE)

INSTAGE je bilo multicentrično, multinacionalno, prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje na usporednim skupinama bolesnika s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije (DLCO $\leq$ 35% predviđenog) tijekom 24 tjedna. Nintedanibom u monoterapiji liječeno je 136 bolesnika. Rezultat primarne mjere ishoda pokazao je smanjeni ukupni rezultat na respiratornom upitniku bolnice St Georges (engl. *St Georges Respiratory Questionnaire*, SGRQ) za -0,77 jedinica u 12. tjednu, na temelju prilagođene srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti. *Post hoc* usporedbom pokazalo se da je smanjenje FVC-a u ovih bolesnika odgovaralo smanjenju FVC-a u bolesnika s manje uznapredovalom bolešću liječenih nintedanibom u ispitivanjima INPULSIS faze III.

Profil sigurnosti i podnošljivosti nintedaniba u bolesnika s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije odgovarao je onome opaženom u ispitivanjima INPULSIS faze III.

Dodatni podaci ispitivanja IV. faze INJOURNEY s nintedanibom 150 mg dvaput dnevno i dodatkom pirfenidona

Istodobno liječenje nintedanibom i pirfenidonom istraženo je u eksplorativnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju nintedaniba 150 mg dvaput dnevno uz dodatak pirfenidona (titriranog na 801 mg triput na dan) u usporedbi sa samim nintedanibom 150 mg dvaput dnevno u 105 randomiziranih

bolesnika tijekom 12 tjedana. Primarna mjera ishoda bila je postotak bolesnika s gastrointestinalnim štetnim događajima u odnosu na početnu vrijednost do 12. tjedna. Gastrointestinalni štetni događaji bili su česti i u skladu s ustanovljenim sigurnosnim profilom za svaku od komponenata. Proljev, mučnina i povraćanje bili su najčešći štetni događaji prijavljeni u bolesnika, liječenih pirfenidonom kao dodatkom nintedanibu naspram samog nintedaniba.

Srednje vrijednosti (SE) apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost FVC-a u 12. tjednu bile su - 13,3 (17,4) ml u bolesnika liječenih nintedanibom uz dodatak pirfenidona (n=48) u usporedbi s - 40,9 (31,4) ml u bolesnika liječenih samo nintedanibom (n=44).

Druge kronične fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP-i) s progresivnim fenotipom

Klinička djelotvornost nintedaniba ispitana je u bolesnika s drugim kroničnim fibrozirajućim IBP-ima s progresivnim fenotipom u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (INBUILD). Bolesnici s IPF-om su bili isključeni. Bolesnici s kliničkom dijagnozom kroničnog fibrozirajućeg IBP-a bili su odabrani ako su imali značajnu fibrozu (više od 10% obilježja fibroze) na snimci kompjutoriziranom tomografijom visoke rezolucije (engl. *high resolution computed tomography*, HRCT) i kliničke znakove progresije (definirane kao smanjenje FVC-a $\geq 10\%$, smanjenje FVC-a $\geq 5\%$ i $< 10\%$ uz pogoršanje simptoma ili snimke ili pogoršanje simptoma i pogoršanje snimke tijekom 24 mjeseca prije probira). Bolesnici su morali imati FVC veći ili jednak 45%-tnoj predviđenoj vrijednosti i DLCO od 30% do manje od 80% predviđene vrijednosti. Bolesnici su morali imati progresiju stanja unatoč liječenju koje se smatralo odgovarajućim u kliničkoj praksi za bolesnikov navedeni IBP.

Ukupno je bilo randomizirano 663 bolesnika u omjeru 1:1 za primanje nintedaniba 150 mg dvaput dnevno ili odgovarajućeg placeba tijekom najmanje 52 tjedna. Medijan izloženosti nintedanibu tijekom cijelog ispitivanja iznosio je 17,4 mjeseca, a srednja vrijednost izloženosti nintedanibu tijekom cijelog ispitivanja iznosila je 15,6 mjeseci. Randomizacija je bila stratificirana na temelju fibroznog uzorka na HRCT-u prema ocjeni centralnih čitača. Randomizirano je 412 bolesnika koji su na HRCT-u imali fibrozni uzorak sličan običnoj intersticijskoj upali pluća (engl. *usual interstitial pneumonia*, UIP) i 251 bolesnik s drugim fibroznim uzorcima na HRCT-u. Za analize u ovom ispitivanju definirane su 2 koprimarne populacije: svi bolesnici (ukupna populacija) i bolesnici s fibroznim uzorkom sličnim UIP-u na HRCT-u. Bolesnici s drugim fibroznim uzorcima na HRCT-u predstavljali su „komplementarnu“ populaciju“.

Primarna mjerna ishoda bila je godišnja stopa smanjenja forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC-a) (u ml) tijekom 52 tjedna. Glavne sekundarne mjere ishoda bile su apsolutna promjena od početne vrijednosti ukupnog rezultata na Kingovom kratkom upitniku o intersticijskoj bolesti pluća (engl. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) u 52. tjednu, vrijeme do prve akutne egzacerbacije IBP-a ili smrti tijekom 52 tjedna te vrijeme do smrti tijekom 52 tjedna.

Bolesnici su imali srednju vrijednost (standardna devijacija [SD; min-maks]) dobi od 65,8 (9,8; 27-87) godina i srednju vrijednost postotka predviđenog FVC-a od 69,0% (15,6; 42-137). Osnovne kliničke dijagnoze IBP-a u skupinama uključenim u ispitivanje bile su hipersenzitivni pneumonitis (26,1%), autoimuni IBP-i (25,6%), idiopatska nespecifična intersticijska upala pluća (18,9%), neklasificirana idiopatska intersticijska upala pluća (17,2%) i drugi IBP-i (12,2%).

Ispitivanje INBUILD nije imalo ni ustroj ni snagu da bi dokazalo korist od nintedaniba u specifičnim dijagnostičkim podskupinama. Dokazani su dosljedni učinci u podskupinama na temelju dijagnoze IBP-a. Iskustvo s nintedanibom u vrlo rijetkom progresivnom fibrozirajućem IBP-u je ograničeno.

Godišnja stopa smanjenja FVC-a

Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna bila je značajno snižena i to za 107,0 ml u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (tablica 8) što odgovara relativnom učinku liječenja od 57,0%.

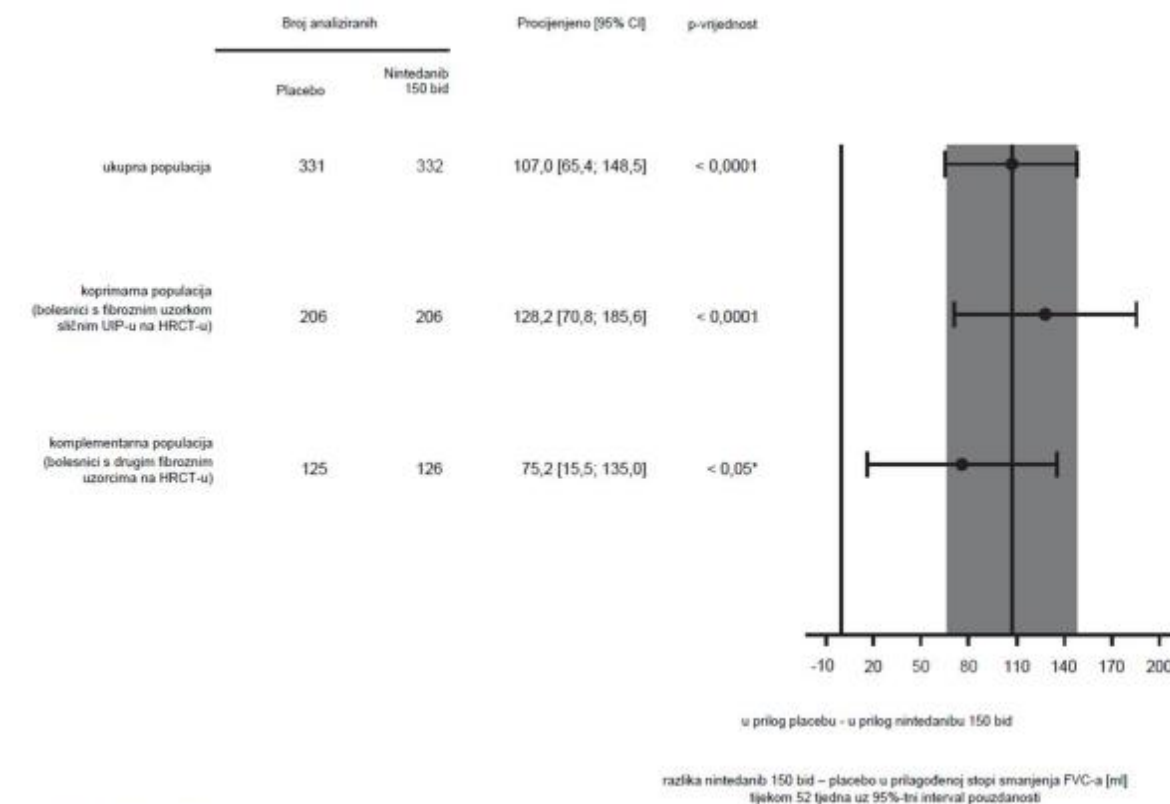
Tablica 8: Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	331	332
Stopa ¹ (SE) smanjenja tijekom 52 tjedna	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Usporedba naspram placeba		
Razlika ¹		107,0
95% CI		(65,4; 148,5)
p-vrijednosti		<0,0001

¹Na temelju regresije nasumičnog koeficijenta s fiksnim kategorijskim učincima liječenja, uzorkom HRCT-a, fiksnim kontinuiranim učincima vremena, početnom vrijednosti FVC-a [ml] i uključujući interakcije liječenja u vremenu i početne vrijednosti u vremenu.

Slični su rezultati opaženi u koprimarynoj populaciji bolesnika s fibroznim uzorkom sličnim UIP-u na HRCT-u. Učinak liječenja bio je dosljedan u komplementarnoj populaciji bolesnika s drugim fibroznim uzorcima na HRCT-u (p-vrijednosti interakcije 0,2268) (slika 2).

Slika 2 Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za godišnju stopu smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna u populacijama bolesnika



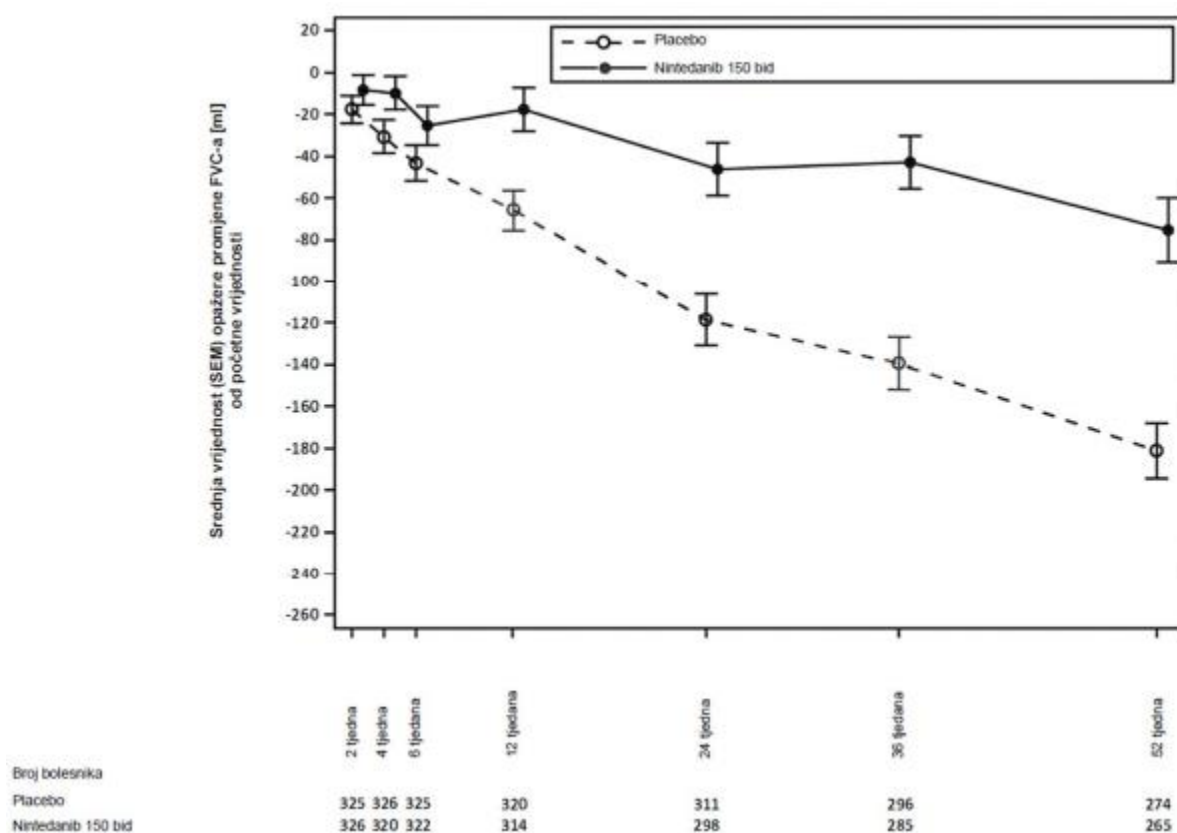
* nominalna p-vrijednost (p=0,014)

bid = dvaput dnevno

Rezultati učinka nintedaniba na smanjenje godišnje stope opadanja FVC-a bili su potvrđeni u svim unaprijed određenim analizama osjetljivosti i opaženi su dosljedni rezultati u unaprijed određenim podskupinama djelotvornosti: spol, dobna skupina, rasna pripadnost, početna vrijednost postotka predviđenog FVC-a i izvorna osnovna klinička dijagnoza IBP-a u skupinama.

Slika 3 prikazuje evoluciju promjene FVC-a od početne vrijednosti tijekom vremena u liječenim skupinama.

Slika 3 Srednja vrijednost (SEM) opažene promjene FVC-a od početne vrijednosti (ml) tijekom 52 tjedna



bid = dvaput dnevno

Povrh toga, povoljni učinci nintedaniba bili su opaženi u prilagođenoj srednjoj vrijednosti apsolutne promjene od početnog postotka predviđenog FVC-a do onog izraženog u 52. tjednu. Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od početne vrijednosti do 52. tjedna u postotku predviđenog FVC-a bila je niža u skupini koja je primala nintedanib (-2,62%) nego u skupini koja je primala placebo (-5,86%). Prilagođena srednja vrijednost razlike između liječenih skupina iznosila je 3,24 (95% CI: 2,09; 4,40, nominalni $p < 0,0001$).

Analiza bolesnika s odgovorom u FVC-u

Udio bolesnika s odgovorom u FVC-u, definiranih kao bolesnici s relativnim smanjenjem u protoku predviđenog FVC-a koje nije veće od 5%, bio je viši u skupini koja je primala nintedanib nego u skupini koja je primala placebo. Slični rezultati opaženi su u analizama u kojima je primijenjen prag od 10% (tablica 9).

Tablica 9: Udio bolesnika s odgovorom u FVC-u u 52. tjednu ispitivanja INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	331	332
5%-tni prag		
Broj (%) bolesnika s odgovorom u FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Usporedba s placebom		
Omjer izgleda ²		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nominalna p-vrijednost		<0,0001
10%-tni prag		
Broj (%) bolesnika s odgovorom u FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Usporedba s placebom		
Omjer izgleda ²		1,42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nominalna p-vrijednost		0,0268

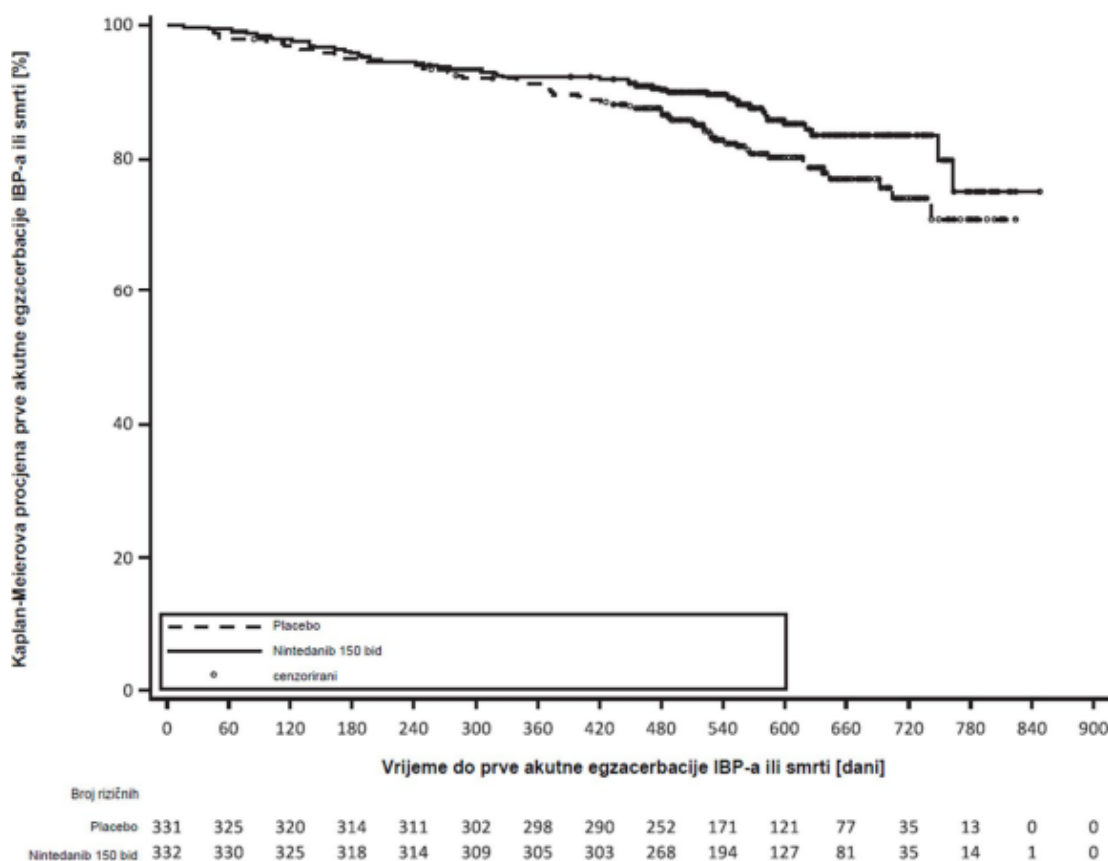
¹Bolesnici s odgovorom su oni bez relativnog smanjenja većeg od 5% ili većeg od 10% u postotku predviđenog FVC-a, ovisno o pragu, i s procjenom FVC-a u 52. tjednu (bolesnici za koje nije bilo podataka u 52. tjednu smatrali su se bolesnicima bez odgovora).

²Na temelju logističkog regresijskog modela s kontinuiranom kovarijatom početnog postotka predviđenog FVC-a i binarnom kovarijatom za uzorak HRCT-a.

Vrijeme do prve akutne egzacerbacije IBP-a ili smrti

Tijekom cijelog ispitivanja, udio bolesnika s najmanje jednim događajem prve akutne egzacerbacije IBP-a ili smrti iznosio je 13,9% u skupini koja je primala nintedanib i 19,6% u skupini koja je primala placebo. Omjer hazarda je iznosio 0,67 (95% CI: 0,46; 0,98; nominalni p=0,0387), upućujući na 33%-tno smanjenje rizika za prvu akutnu egzacerbaciju IBP-a ili smrt u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi s placebom (slika 4).

Slika 4 Kaplan-Meierova krivulja vremena do prve akutne egzacerbacije IBP-a ili smrti tijekom cijelog ispitivanja



bid= dvaput dnevno

Analiza preživljenja

Rizik od smrti bio je niži u skupini koja je primala nintedanib nego u skupini koja je primala placebo. Omjer hazarda je iznosio 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21; nominalni $p=0,2594$) upućujući na 22%-tno smanjenje rizika od smrti u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi s placebom.

Vrijeme do progresije (apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a za $\geq 10\%$) ili smrti

U ispitivanju INBUILD, rizik od progresije (apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a za $\geq 10\%$) ili smrti bio je smanjen u bolesnika liječenih nintedanibom. Udio bolesnika s događajem bio je 40,4% u skupini koja je primala nintedanib i 54,7% u skupini koja je primala placebo. Omjer hazarda je iznosio 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83; $p=0,0003$), upućujući na 34%-tno smanjenje rizika od progresije (apsolutno smanjenje u postotku predviđenog FVC-a za $\geq 10\%$) ili smrti u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi s placebom.

Kvaliteta života

Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu na upitniku K-BILD u 52. tjednu bila je -0,79 jedinica u skupini koja je primala placebo i 0,55 u skupini koja je primala nintedanib. Razlika između terapijskih skupina bila je 1,34 (95% CI: -0,31; 2,98; nominalni $p=0,1115$).

Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od početne vrijednosti rezultata u domeni simptoma dispneje na upitniku o životu s plućnom fibrozom (engl. *Living with pulmonary fibrosis*, L-PF) u 52. tjednu bila je 4,28 u skupini koja je primala nintedanib u usporedbi sa 7,81 u skupini koja je primala placebo. Prilagođena srednja vrijednost razlike između skupina u korist nintedaniba bila je -3,53 (95% CI: -6,14; -0,92; nominalni $p=0,0081$). Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od 24 početne vrijednosti rezultata u domeni simptoma kašlja na L-PF upitniku u 52. tjednu bila je -1,84 u skupini koja je primala nintedanib u usporedbi s 4,25 u skupini koja je primala placebo. Prilagođena srednja vrijednost razlike između skupina u korist nintedaniba bila je -6,09 (95% CI: -9,65; -2,53; nominalni $p=0,0008$).

Intersticijska plućna bolest u sistemske sklerozi (IBP-SSc)

Klinička djelotvornost nintedaniba ispitana je u bolesnika s IBP-SSc-om u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (SENSCIS). Bolesnicima je bio dijagnosticiran IBP-SSc na temelju klasifikacijskih kriterija za SSc Američkog reumatološkog društva / Europske lige protiv reumatizma (engl. *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism*) iz 2013. godine i snimanjem prsišta kompjutoriziranom tomografijom visoke rezolucije (engl. *high resolution computed tomography*, HRCT) provedenom unutar prethodnih 12 mjeseci. Ukupno je bilo randomizirano 580 bolesnika u omjeru 1:1 ili u skupinu koja je primala nintedanib 150 mg dvaput dnevno ili skupinu koja je primala odgovarajući placebo tijekom najmanje 52 tjedna, od kojih je 576 bolesnika bilo liječeno. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu protutijela na antitopoizomerazu (engl. *antitopoisoimerase antibody*, ATA). Pojedinačni bolesnici nastavili su s ispitivanjem liječenjem na maskirani način do 100 tjedana (medijan izloženosti nintedanibu 15,4 mjeseci; srednja vrijednost izloženosti nintedanibu 14,5 mjeseci).

Primarna mjera ishoda bila je godišnja stopa smanjenja FVC-a tijekom 52 tjedna. Ključne sekundarne mjere ishoda bile su apsolutna promjena od početnih vrijednosti u modificiranom Rodnanovom kožnom zbroju (engl. *modified Rodnan Skin Score*, mRSS) u 52. tjednu i apsolutna promjena od početnog rezultata na upitniku za procjenu respiratornih simptoma po nazivu *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) u 52. tjednu.

U ukupnoj populaciji, 75,2% bolesnika bile su žene. Srednja vrijednost (standardna devijacija [SD, min-maks]) dobi bila je 54,0 (12,2; 20-79) godina. Ukupno je 51,9% bolesnika imalo difuznu kožnu sistemske skleroze (SSc), a 48,1% je imalo ograničenu kožnu SSc. Srednja vrijednost (SD) vremena od prve pojave ne-Raynaudovog simptoma iznosila je 3,49 (1,7) godina. Na početku je ispitivanja 49,0% bolesnika bilo na stabilnoj terapiji mikofenolatom (46,5% mikofenolat mofetil, 1,9% mikofenolat natrij, 0,5% mikofenolna kiselina). Sigurnosni profil u bolesnika s mikofenolatom ili bez mikofenolata na početku ispitivanja bio je usporediv.

Godišnja stopa smanjenja FVC-a

Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna bila je značajno snižena i to za 41,0 ml u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (tablica 10) što odgovara relativnom učinku liječenja od 43,8%.

Tablica 10: Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	288	287
Stopa ¹ (SE) smanjenja tijekom 52 tjedna	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Usporedba naspram placeba		

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Razlika ¹		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
p-vrijednost		<0,05

¹Na temelju regresije nasumičnog koeficijenta s fiksnim kategoričkim učincima liječenja, statusa ATA, spola, fiksnih kontinuiranih učinaka vremena, početnih vrijednosti FVC-a [ml], dobi, visine te uključujući interakcije liječenja po vremenu (engl. *treatment-by-time*) i početnih vrijednosti po vremenu (engl. *baseline-by-time*).

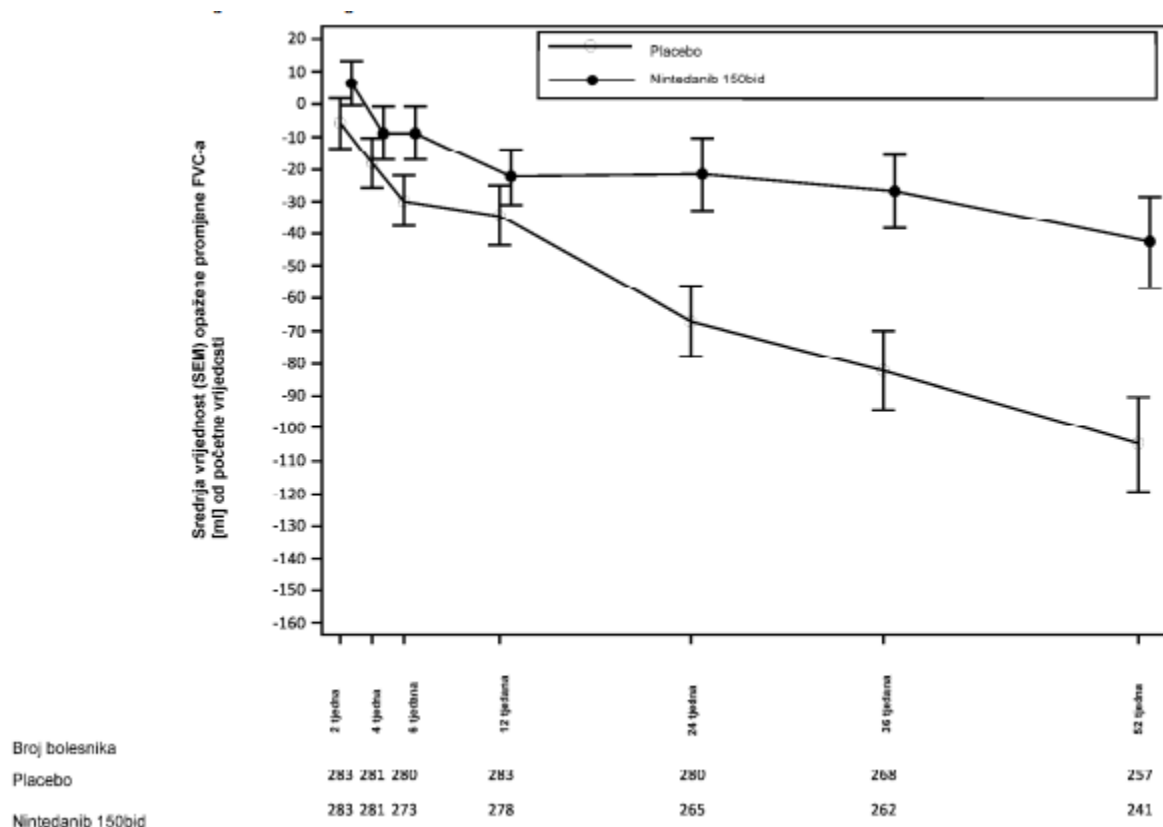
Slučajni učinak bio je uključen zbog individualne razine početnih vrijednosti (engl. *intercept*) i vremena. Pogreške na razini pojedinog bolesnika bile su modelirane pomoću nestrukturirane matrice varijanca-kovarijanca. Interindividualna varijabilnost bila je modelirana pomoću matrice varijanca-komponente varijanca-kovarijanca.

Učinak nintedaniba na sniženje godišnje stope smanjenja FVC-a bio je sličan u svim unaprijed određenim analizama osjetljivosti te se nije otkrila heterogenost u unaprijed određenim podskupinama (npr. prema dobi, spolu i primjeni mikofenolata).

Osim toga, slični učinci bili su opaženi u drugim mjerama ishoda za plućnu funkciju, npr. u apsolutnoj promjeni od početne vrijednosti FVC-a u ml u 52. tjednu (slika 5 i tablica 11) i stopi smanjenja FVC-a izraženoj kao % predviđene vrijednosti tijekom 52 tjedna (tablica 12), što pruža daljnju potvrdu učinaka nintedaniba na usporavanje progresije IBP-SSc-a. Nadalje, manje bolesnika u skupini liječenoj nintedanibom imalo je apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a za >5% (20,6% u skupini liječenoj nintedanibom naspram 28,5% u skupini koja je primala placebo, OR=0,65, p=0,0287). Relativno smanjenje FVC-a u ml >10% bilo je slično u obje skupine (16,7% u skupini liječenoj nintedanibom naspram 18,1% u skupini koja je primala placebo, OR=0,91, p=0,6842). Vrijednosti FVC-a u 52. tjednu koje su nedostajale u ovim analizama bile su nadomještene bolesnikovom najlošijom vrijednošću tijekom liječenja.

Eksplorativna analiza podataka za razdoblje do 100 tjedana (maksimalno trajanje liječenja tijekom ispitivanja SENSICIS) upućivala je na to da je učinak liječenja nintedanibom na usporavanje progresije IBP-SSc-a trajao i nakon 52. tjedna.

Slika 5: Srednja vrijednost (SEM) opažene promjene FVC-a od početne vrijednosti (ml) tijekom 52 tjedna



bid= dvaput dnevno

Tablica 11: Apsolutna promjena FVC-a od početne vrijednosti (ml) u 52. tjednu

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	288	288
Srednja (SD) početna vrijednost	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Srednja vrijednost ¹ (SE) promjene od početka do 52. tjedna	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Usporedba naspram placeba		
Srednja vrijednost ¹		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
p-vrijednosti		<0,05

¹Na temelju mješovitog modela za ponovljena mjerenja (engl. *Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM), s fiksnim kategoričkim učincima statusa ATA, posjeta, interakcije liječenja po posjetu (engl. *treatment-by-visit*), interakcije početne vrijednosti po posjetu (engl. *baseline-by-visit*), dobi, spola i visine. Posjet je bio ponovljeno mjerenje. Intraindividualne pogreške bile su modelirane pomoću nestrukturirane varijanca-kovarijanca strukture.

Prilagođena srednja vrijednost temeljila se na svim analiziranim bolesnicima u modelu (ne samo na bolesnicima s početnom vrijednošću i mjerenju u 52. tjednu).

Tablica 12: Godišnja stopa smanjenja FVC-a (izraženog kao % predviđene normalne vrijednosti) tijekom 52 tjedna

	Placebo	Nintedanib 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	288	287
Stopa ¹ (SE) smanjenja tijekom 52 tjedna	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Usporedba naspram placeba		
Razlika ¹		1,15
95% CI		(0,09; 2,21)
p-vrijednost		<0,05

¹Na temelju regresije s nasumičnim koeficijentom i fiksnim kategoričkim učincima liječenja, statusa ATA, fiksnih kontinuiranih učinaka vremena, početnih vrijednosti FVC-a [izraženog kao % predviđene normalne vrijednosti] te uključujući interakcije liječenja po vremenu (engl. *treatment-by-time*) i početnih vrijednosti po vremenu (engl. *baseline-by-time*). Slučajni učinak je bio uključen za individualnu razinu početnih vrijednosti (engl. *intercept*) i vremena. Interindividualne pogreške bile su modelirane nestrukturiranom matricom varijance-kovarijance. Intraindividualna varijabilnost bila je modelirana pomoću matrice varijanca-komponente varijanca-kovarijanca.

Promjena od početne vrijednosti na modificiranom Rodnanovom kožnom testu (mRSS) u 52. tjednu

Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od početne vrijednosti na mRSS-u u 52. tjednu u skupini liječenoj nintedanibom (-2,17 (95% CI -2,69; -1,65)) bila je usporediva s onom u skupini koja je primala placebo (-1,96 (95% CI -2,48; -1,45)). Prilagođena srednja vrijednost razlike između terapijskih skupina iznosila je -0,21 (95% CI -0,94, 0,53; p = 0,5785).

Promjena od početne vrijednosti ukupnog rezultata na upitniku za procjenu respiratornih simptoma Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) do 52. tjedna

Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od početne vrijednosti ukupnog rezultata na SGRQ-u u 52. tjednu u skupini liječenoj nintedanibom (0,81 (95% CI -0,92; 2,55)) bila je u sporediva s onom u skupini koja je primala placebo (-0,88 (95% CI -2,58; 0,82)). Prilagođena srednja vrijednost razlike između terapijskih skupina bila je 1,69 (95% CI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Analiza preživljenja

Smrtnost tijekom cijelog ispitivanja u skupini liječenoj nintedanibom (N = 10; 3,5%) bila je usporediva s onom u skupini koja je primala placebo (N = 9; 3,1%). Analiza vremena do smrti tijekom cijelog ispitivanja rezultirala je vrijednošću HR od 1,16 (95% CI 0,47, 2,84; p = 0,7535).

QT-interval

U ciljanom ispitivanju bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica, zabilježena su mjerenja QT/QTc koja su pokazala da jednokratna peroralna doza od 200 mg nintedaniba kao i višekratne peroralne doze od 200 mg nintedaniba primjenjivane dvaput dnevno tijekom 15 dana nisu uzrokovale produljenje korigiranog QT-intervala (QTcF).

Pedijatrijska populacija

Fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) u djece i adolescenata

Klinička sigurnost i djelotvornost nintedaniba u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina s klinički značajnim fibrozirajućim intersticijskim bolestima pluća (IBP) ocijenjene su u eksplorativnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (InPedILD 1199.337) (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanje InPedILD uključena su djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina s klinički značajnim fibrozirajućim IBP-om i FVC-om od najmanje 25 % predviđene vrijednosti. Bolesnici su bili klasificirani kao oboljeli od fibrozirajućeg IBP-a na temelju dokaza fibroze na dva HRCT snimanja (pri čemu je jedno HRCT snimanje provedeno u prethodnih 12 mjeseci) ili dokaza fibroze na biopsiji pluća i jednom HRCT snimanju učinjenom u prethodnih 12 mjeseci.

Klinički značajna bolest bila je definirana kao Fan rezultat ≥ 3 ili dokumentirani dokaz kliničke progresije tijekom bilo kojeg vremenskog raspona. Dokaz kliničke progresije temeljio se na relativnom smanjenju postotka predviđenog FVC-a za $\geq 10\%$, relativnom smanjenju postotka predviđenog FVC-a za 5 - 10 % uz pogoršanje simptoma, pogoršanju fibroze na HRCT snimanju ili drugim mjerama za praćenje kliničkog pogoršanja koje se pripisuje progresivnoj plućnoj fibrozi (npr. povećana potreba za kisikom, smanjen difuzijski kapacitet), iako to nije bilo nužno za uključivanje bolesnika s Fan rezultatom od ≥ 3 . Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala nintedanib dvaput dnevno (doze prilagođene prema tjelesnoj težini, uključujući primjenu kapsula od 25 mg) ili skupinu koja je primala odgovarajući placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega je uslijedilo otvoreno liječenje nintedanibom varijabilnog trajanja. Bila je dopuštena primjena standardne skrbi koju je nadležni liječnik smatrao potrebnom prema kliničkim indikacijama.

Ukupno je randomizirano 39 bolesnika (61,5 % žena), (6 - 11 godina: 12 bolesnika; 12 - 17 godina: 27 bolesnika). Srednja vrijednost [standardna devijacija (SD)] dobi iznosila je 12,6 (3,3) godina. Srednja vrijednost (SD) tjelesne težine iznosila je 42,2 kg (17,8 kg); 6 - 11 godina: 26,6 kg (10,4 kg); 12 - 17 godina: 49,1 kg (16,0 kg).

U ispitivanje 1199-0337 uključeni su bolesnici sa širokim spektrom bolesti. Najčešće pojedinačne podležeće dijagnoze IBP-a bile su nedostatak proteina surfaktanta (nintedanib: 26,9 %; placebo: 38,5 %), sistemska skleroza (nintedanib: 15,4 %; placebo: 23,1 %) i pneumonitis izazvan toksičnim tvarima/zračenjem/lijekom (nintedanib: 11,5 %; placebo: 7,7 %). Kronični hipersenzitivni pneumonitis bio je zabilježen u 2 bolesnika (nintedanib: 7,7 %). Preostale podležeće dijagnoze IBP-a, svaka zabilježena u po 1 bolesnika, bile su fibroza nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT)-a, juvenilni RA, juvenilni idiopatski artritis, dermatomiozitis (DM), deskvamacijski intersticijski pneumonitis, gripa H1N1, nejasno (kronična difuzna bolest pluća), Copa sindrom, mutacija gena Copa, nediferencirana bolest vezivnog tkiva, postinfektivni obliterirajući bronhiolitis, nespecificirani IBP, idiopatska i STING-udružena vaskulopatija.

Zabilježeno je da su svi bolesnici tijekom dvostruko slijepog razdoblja istodobno primali još najmanje 1 terapiju. Primjena istodobnih terapija (na početku ispitivanja, tijekom liječenja i terapije nakon prestanka primjene ispitivanog lijeka), uključujući kortikosteroide i imunomodulatore, radi liječenja podležeće bolesti bila je dopuštena.

Rezultati primarnih mjera ishoda bili su:

- izloženost nintedanibu opisana kao $AUC_{\tau,ss}$ na temelju uzorkovanja u stanju dinamičke ravnoteže, bila je otprilike slična u djece i adolescenata i usporediva s vrijednošću $AUC_{\tau,ss}$ opaženom u odraslih (vidjeti dio 5.2)
- postotak bolesnika sa štetnim događajima nastalim tijekom liječenja iznosio je u 24. tjednu 84,6% u skupini liječenoj nintedanibom (6 - 11 godina: 75,0 %; 12 - 17 godina: 88,9 %) i 84,6 % u skupini koja je primala placebo (6 - 11 godina: 100 %; 12 - 17 godina: 77,8 %).

U ovom ispitivanju, nije bilo primarne mjere ishoda za djelotvornost.

Sekundarna mjera ishoda za funkciju pluća bila je promjena od početne vrijednosti u postotku predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) do vrijednosti u 24. tjednu i 52. tjednu. U 24. tjednu, prilagođena srednja vrijednost promjene postotka predviđenog FVC-a od početne vrijednosti iznosila je 0,31 (95% CI -2,36; 2,98) u skupini liječenoj nintedanibom i -0,89 (95% CI -4,61; 2,82) u skupini koja je primala placebo, pri čemu je prilagođena srednja vrijednost (95% CI) razlike postotka predviđenog FVC-a iznosila 1,21 (95% CI -3,40; 5,81) u korist nintedaniba. U 52. tjednu, prilagođena srednja vrijednost razlike u promjeni postotka predviđenog FVC-a od početne vrijednosti između liječenih skupina iznosila je 1,77 (95% CI -4,70; 8,25).

Za postotak predviđenog FVC-a kao mjeru ishoda i brojne druge eksploracijske mjere ishoda primijećena je visoka varijabilnost u odgovoru na liječenje nintedanibom među pedijatrijskim bolesnicima.

Sekundarne mjere ishoda sigurnosti uključivale su:

- postotak bolesnika s patološkim nalazima rasta epifizne ploče nastalim tijekom liječenja pri čemu je taj postotak bio sličan u obje liječene skupine u 24. tjednu (7,7 % u obje liječene skupine). Do 52. tjedna postotak bolesnika s patološkim nalazima bio je 11,5 % za nintedanib/nintedanib, a 15,4 % za placebo/nintedanib.
- postotak bolesnika koji su pri stomatološkim pregledu ili na snimanju imali patološke nalaze nastale tijekom liječenja, pri čemu je taj postotak do 24. tjedna u skupini liječenoj nintedanibom iznosio 46,2 %, a u skupini koja je primala placebo 38,5 %. Do 52. tjedna postotak bolesnika s patološkim nalazima bio je 50,0 % za nintedanib/nintedanib, a 46,2 % za placebo/nintedanib.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka nintedanib u svim podskupinama pedijatrijske populacije s IPF-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni). Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka nintedanib u pedijatrijskoj populaciji u dobi mlađoj od 6 godina s fibrozirajućim IBP-ima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nintedanib postiže maksimalne koncentracije u plazmi približno 2 - 4 h nakon peroralne primjene u obliku meke želatinske kapsule nakon obroka (raspon 0,5 - 8 h). Apsolutna bioraspoloživost doze od 100 mg u zdravih dobrovoljaca iznosila je 4,69% (90% CI: 3,615 - 6,078). Apsorpcija i bioraspoloživost smanjuju se učincima transportera i znatnim metabolizmom prvog prolaza. Izloženost nintedanibu povećala se proporcionalno dozi u rasponu doze od 50 do 450 mg jedanput dnevno i od 150 do 300 mg dvaput dnevno. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se najkasnije unutar jednog tjedna doziranja.

Nakon unosa hrane izloženost nintedanibu se povećala za približno 20% u usporedbi s primjenom natašte (CI: 95,3 - 152,5%), a apsorpcija je bila odgođena (medijan t_{max} natašte: 2,00 h; nakon obroka: 3,98 h).

Distribucija

Nintedanib slijedi najmanje dvofaznu kinetiku dispozicije. Nakon intravenske infuzije opažen je veliki volumen distribucije (V_{ss} : 1050 L, 45,0% gCV).

In vitro vezanje nintedaniba za proteine u ljudskoj plazmi bilo je visoko, s udjelom vezanja od 97,8%. Serumski albumin se smatra glavnim proteinom vezanja. Nintedanib je distribuiran pretežno u plazmi s omjerom krv/plazma od 0,869.

Biotransformacija

Dominantna metabolička reakcija za nintedanib je hidrolitičko cijepanje esterazama koje rezultira nastankom BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom. BIBF 1202 se potom glukuronidira pomoću enzima uridin 5'-difosfo-glukuronozil-transferaze (UGT), i to UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 i UGT 1A10, u BIBF 1202 glukuronid.

Samo je manji dio biotransformacije nintedaniba uključivao CYP metaboličke puteve, sa CYP 3A4 kao glavnim uključenim enzimom. Glavni metabolit ovisan o CYP-u nije se mogao detektirati u plazmi u ispitivanju ADME na ljudima. O CYP-u ovisan metabolizam u *in vitro* uvjetima bio je odgovoran za približno 5% cijepanja u usporedbi s 25% cijepanja estera. Nintedanib, BIBF 1202 i BIBF 1202 glukuronid nisu niti inhibirali niti inducirali CYP enzime u prekliničkim ispitivanjima. Stoga se ne očekuju interakcije lijekova, između nintedaniba i CYP supstrata, CYP inhibitora ili CYP induktora.

Eliminacija

Ukupni plazmatski klirens nakon intravenske infuzije bio je visok (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari urinom unutar 48 h iznosilo je približno 0,05% doze (31,5% gCV) nakon peroralne i približno 1,4% doze (24,2% gCV) nakon intravenske primjene; bubrežni klirens je iznosio 20 ml/min (32,6% gCV). Glavni put eliminacije radioaktivnosti vezane uz lijek nakon peroralne primjene [¹⁴C] nintedaniba bio je izlučivanjem stolicom/putem žuči (93,4% doze, 2,61% gCV). Doprinos bubrežnog izlučivanja ukupnom klirensu bio je nizak (0,649% doze, 26,3% gCV). Cjelokupno izlučivanje smatralo se potpunim (iznad 90%) unutar 4 dana nakon doziranja. Terminalni poluvijek nintedaniba bio je između 10 i 15 sati (gCV % približno 50%).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika (PK) nintedaniba može se smatrati linearnom u odnosu na vrijeme (tj. podaci o jednokratnoj dozi mogu se ekstrapolirati na podatke o višekratnim dozama). Nakupljanje nakon višekratnih primjena iznosilo je 1,04 puta za C_{max} i 1,38 puta za AUC_t. Najniže koncentracije nintedaniba ostale su stabilne više od jedne godine.

Transport

Nintedanib je supstrat za P-gp. Za interakcijski potencijal nintedaniba s tim transporterom vidjeti dio 4.5. *In vitro* je pokazano da nintedanib nije niti supstrat niti inhibitor OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ili MRP-2. Nintedanib ujedno nije bio supstrat BCRP-a. Opažen je samo slab *in vitro* inhibitory potencijal na proteine OCT-1, BCRP i P-gp što se smatra od neznatnog kliničkog značaja. Isto se odnosi na nintedanib kao supstrat OCT-1.

Populacijska farmakokinetička analiza u posebnim skupinama bolesnika

Farmakokinetička svojstva nintedaniba bila su slična u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s IPF-om, bolesnika s drugim kroničnim fibrozirajućim IBP-ima s progresivnim fenotipom, bolesnika s IBP-SSc-om i bolesnika s rakom. Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike (PopPK) u bolesnika s IPF-om i karcinomom pluća nemalih stanica (engl. *non small cell lung cancer*, NSCLC) (N=1191) i opisnih istraživanja, na izloženost nintedanibu nije utjecao spol (korigiran na tjelesnu težinu), blago i umjereno oštećenje bubrega (procijenjeno prema klirensu kreatinina), konzumacija alkohola ili genotip P-gp-a. Analize PopPK pokazale su umjerene učinke na izloženost nintedanibu ovisno o dobi, tjelesnoj težini i rasi (vidjeti niže). Na temelju visoke interindividualne varijabilnosti u izloženosti, opaženi umjereni učinci ne smatraju se klinički značajnima (vidjeti dio 4.4).

Dob

Izloženost nintedanibu linearno se povećala s dobi. AUC_{t,ss} se smanjio za 16% u 45-godišnjeg bolesnika, a povećao za 13% u 76-godišnjeg bolesnika u odnosu na bolesnika s medijanom dobi od 62 godine.

Raspon dobi pokriven ovom analizom iznosio je 29 do 85 godina; približno 5% populacije bilo je starije od 75 godina. Na temelju modela PopPK, povećanje izloženosti nintedanibu od približno 20 - 25% opaženo je u bolesnika u dobi ≥ 75 godina u usporedbi s bolesnicima ispod 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Na temelju analize farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja InPedILD (1199.337), peroralna primjena nintedaniba prema doznom algoritmu temeljenom na tjelesnoj težini rezultirala je izloženošću u rasponu opaženom u odraslih bolesnika. Opažene srednje geometrijske vrijednosti $AUC_{\tau,ss}$ (geometrijski koeficijent varijacije) izloženosti iznosile su 175 ng/ml·hr (85,1 %) i 167 ng/ml·hr (83,6 %) u 10 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina odnosno 23 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina.

Tjelesna težina

Uočena je obrnuta povezanost između tjelesne težine i izloženosti nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ se povećao za 25% u bolesnika s 50 kg (5. percentila), a smanjio za 19% u bolesnika sa 100 kg (95. percentila) u odnosu na bolesnika s medijanom težine od 71,5 kg.

Rasa

Srednja vrijednost izloženosti populacije nintedanibu bila je 33 – 50% veća u kineskih, tajvanskih i indijskih bolesnika i 16% veća u japanskih bolesnika, dok je 16 – 22% niža bila u korejskih u usporedbi s bolesnicima bijele rase (korigirano prema tjelesnoj težini). Podaci o bolesnicima crne rase bili su vrlo ograničeni, ali u istom rasponu kao i podaci o bijelcima.

Oštećenje funkcije jetre

U ciljanom ispitivanju faze I jednokratne doze te u usporedbi sa zdravim osobama, izloženost nintedanibu na temelju C_{max} i AUC bila je 2,2 puta veća u dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A; 90% CI 1,3 – 3,7 za C_{max} odnosno 1,2 – 3,8 za AUC). U dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B), izloženost je bila 7,6 puta veća na temelju C_{max} (90% CI 4,4 – 13,2) odnosno 8,7 puta veća (90% CI 5,7 – 13,1) na temelju AUC u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Izloženost u osoba s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh C) nije ispitana.

Istodobno liječenje pirfenidonom

U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju istraženo je istodobno liječenje nintedanibom s pirfenidonom u bolesnika s IPF-om. Skupina 1 primila je jednokratnu dozu od 150 mg nintedaniba prije i nakon titracije na 801 mg pirfenidona triput na dan u stanju dinamičke ravnoteže (n=20 liječenih bolesnika). Skupina 2 liječena je pirfenidonom od 801 mg u stanju dinamičke ravnoteže triput na dan i toj se skupini odredio farmakokinetički profil prije i nakon najmanje 7 dana istodobnog liječenja nintedanibom 150 mg dvaput dnevno (N=17 liječenih bolesnika). U skupini 1, omjeri prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti (CI)) iznosili su 93% (57% - 151%) odnosno 96% (70% - 131%) za C_{max} i AUC_{0-tz} nintedaniba (n=12 za intraindividualnu usporedbu). U skupini 2, omjeri prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti (90% CI) bili su 97% (86% - 110%) odnosno 95% (86% - 106%) za $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidona (n=12 za intraindividualnu usporedbu).

Na temelju rezultata, nema dokaza da postoje značajne farmakokinetičke interakcije nintedaniba i pirfenidona kada se primjenjuju u kombinaciji (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje bosentanom

U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca istraženo je istodobno liječenje nintedanibom i bosentanom. Ispitanici su primili jednokratnu dozu od 150 mg nintedaniba prije i nakon višekratne primjene bosentana u dozi od 125 mg dvaput dnevno u stanju dinamičke ravnoteže. Omjeri prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti (90%-tni intervali pouzdanosti (CI)) iznosili su 103% (86% - 124%) odnosno 99% (91% - 107%) za C_{max} odnosno AUC_{0-tz} nintedaniba (n=13), što je pokazalo da istodobna primjena nintedaniba s bosentanom nije promijenila farmakokinetiku nintedaniba.

Istodobno liječenje oralnim hormonskim kontraceptivima

U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju, bolesnice s IBP-SSc-om primile su jednokratnu dozu kombinacije 30 µg etinilestradiola i 150 µg levonorgestrela prije i poslije primjene 150 mg nintedaniba dvaput dnevno tijekom najmanje 10 dana. Omjeri prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti (90%-tni intervali pouzdanosti (CI)) iznosili su 117% (108% - 127%; C_{max}) odnosno 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) za etinilestradiol i 101% (90% - 113%; C_{max}) odnosno 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) za levonorgestrel (n=15), ukazujući da istodobna primjena nintedaniba nema značajan učinak na izloženost etinilestradiolu i levonorgestrelu u plazmi.

Odnos izloženost-odgovor

Analize izloženosti i odgovora u bolesnika s IPF-om i drugim kroničnim fibrozirajućim IBP-ima s progresivnim fenotipom pokazale su slabu povezanost između izloženosti nintedanibu u plazmi i povišenja vrijednosti ALT-a i/ili AST-a. Rizik od pojave proljeva bilo koje jačine možda bi se mogao bolje predvidjeti pomoću stvarno primijenjene doze, iako se izloženost lijeku u plazmi ne može isključiti kao čimbenik koji određuje rizik (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze u štakora i miševa ukazala su na nizak akutni toksični potencijal nintedaniba. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u mladim štakora bile su opažene ireverzibilne promjene cakline i dentina na sjekutićima koji su kontinuirano i brzo rasli, ali ne i na pretkutnjacima ili kutnjacima. Povrh toga, opaženo je zadebljanje epifiznih ploča tijekom faza koštanog rasta, ali ono je bilo reverzibilno nakon prekida primjene lijeka. Ove promjene poznate su kod drugih inhibitora receptora VEGFR-2 i mogu se smatrati učincima skupine.

Proljev i povraćanje praćeni smanjenim unosom hrane i gubitkom tjelesne težine opaženi su u ispitivanjima toksičnosti u neglodavaca.

Nije bilo dokaza o povećanju jetrenih enzima u štakora, pasa i cynomolgus majmuna. Blaga povećanja jetrenih enzima, koja nisu bila povezana s ozbiljnim štetnim učincima poput proljeva, opažena su samo u rhesus majmuna.

Reproduktivna toksičnost

U štakora su opaženi embriofetalna smrtnost i teratogeni učinci pri vrijednostima izloženosti nižim od izloženosti u ljudi pri MRHD od 150 mg dvaput dnevno. Učinci na razvoj aksijalnog skeleta i na razvoj velikih arterija također su bili zamijećeni pri razinama izloženosti ispod terapijskih.

U kunića su opaženi embriofetalna smrtnost i teratogeni učinci pri izloženosti približno 3 puta višoj od izloženosti pri MRHD, ali primijećeni su upitni učinci na embriofetalni razvoj aksijalnog skeleta i srca već pri izloženosti ispod one pri MRHD od 150 mg dvaput dnevno.

U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja na štakorima, opaženi su učinci na pre- i postnatalni razvoj pri izloženosti ispod izloženosti pri MRHD-u.

Ispitivanje muške plodnosti i ranog embrionalnog razvoja do implantacije zametka na štakorima nije otkrilo učinke na muški reproduktivni sustav i mušku plodnost.

U štakora, male količine radiooznačenog nintedaniba i/ili njegovih metabolita izlučili su se u mlijeko (≤ 0,5% primijenjene doze).

U 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti na miševima i štakorima nije bilo dokaza o kancerogenom potencijalu nintedaniba.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu ukazala na mutageni potencijal nintedaniba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

trigliceridi srednje duljine lanca
tvrda mast
poligliceril-3 dioleat (E475)

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
glicerol (85%) (E422)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Tinta za označavanje 100 mg

šelak (E904)
karminska kiselina (E120)
propilenglikol (E1520)
simetikon

Tinta za označavanje 150 mg

šelak (E904)
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30x1 meka kapsula u OPA/Al/PVC-Al perforiranim blisterima dijeljivim na jedinične doze.

60x1 meka kapsula u OPA/Al/PVC-Al perforiranim blisterima dijeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U slučaju dodira sa sadržajem kapsule, ruke je potrebno odmah oprati obilnom količinom vode (vidjeti dio 4.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gevesla 100 mg meke kapsule: HR-H-121314566

Gevesla 150 mg meke kapsule: HR-H-933666082

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25.10.2024.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05.06.2025.