

ANNEX I

SOMMARJUTAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob
Nintedanib Accord 150 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob

Kull kapsula ratba waħda fiha nintedanib esylate ekwivalenti għal 100 mg ta' nintedanib

Eċċipjent b'effett magħruf

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

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli rotob

Kull kapsula ratba waħda fiha nintedanib esylate ekwivalenti għal 150 mg ta' nintedanib

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba (kapsula).

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob

Kapsula tal-ġelatina ratba ta' madwar 16 mm, ta' kulur lewn il-ħawħ, opaka u ta' forma tawwalija, stampata b'"JF1" b'linka sewda li fiha sospensjoni ta' kulur minn isfar ħadrani jgħajjat sa isfar ċar.

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli rotob

Kapsula tal-ġelatina ratba ta' madwar 18 mm, ta' kulur kannella, opaka u ta' forma tawwalija stampata b'"JF2" b'linka sewda li fiha sospensjoni ta' kulur minn isfar ħadrani jgħajjat sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nintedanib Accord huwa indikat fl-adulti għall-kura tal-fibrozi pulmonarja idjopatika (IPF).

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

Nintedanib Accord huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta' marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tobbja esperjenzati fl-immaniġġjar ta' mard li għalihom huwa approvat Nintedanib Accord.

Pożoloġija

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

Jekk tinqabeż doża, l-għoti għandu jitkompla fil-ħin li jkun imiss tad-doża rakkomandata. Jekk

tingqabeż doża, il-pazjent ma għandux jingħata doża oħra. M'għandhiex tingħata doża akbar mid-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 300 mg.

Agġustamenti fid-doża

Minbarra l-kura għas-sintomi jekk applikabbli, l-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi ta' Nintedanib Accord (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) jista' jinkludi t-tnaqqis tad-doża u t-twaqqif temporanju sakemm ir-reazzjoni avversa speċifika tkun ittaffiet għal livelli li jippermettu l-kontinwazzjoni tat-terapija. Il-kura b'Nintedanib Accord tista' titkompla b'doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum) jew doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum). Jekk pazjent ma jittollerax 100 mg darbtejn kuljum, il-kura b'Nintedanib Accord għandha titwaqqaf.

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

Fil-każ ta' interruzzjonijiet minhabba zidiet f'aspartate aminotransferase (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) > 3x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), meta t-transaminases jerġġhu lura għall-valuri tal-linja bażi, il-kura b'Nintedanib Accord tista' titkompla bid-doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum) li wara tista' tiġi miżjuda għad-doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Nintedanib Accord fit-tfal minn età ta' 0-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

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

Indeboliment tal-kliewi

Agġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi mhuwiex meħtieġ. Is-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-krejatina ta' < 30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh A), id-doża rakkomandata ta' Nintedanib Accord hija 100 mg darbtejn kuljum b'intervall ta' 12-il siegħa bejniethom. F'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh A), għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni jew it-twaqqif tal-kura għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Nintedanib Accord ma ġewx investigati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ikklassifikat bħala Child Pugh B u Ċ. Il-kura ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B) u sever (Child Pugh Ċ) b'Nintedanib Accord mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Nintedanib Accord hu għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jittieħdu mal-ikel, jinbelgħu shaħ mal-ilma, u ma jridux jintmagħdu. Il-kapsula m'għandhiex tinfetaħ jew titfarrak (ara sezzjoni 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Tqala (ara sezzjoni 4.6)
- Sensittività eċċessiva għal nintedanib, karawett jew soġja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux

attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi gastrointestinali

Dijarea

Fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1), id-dijarea kienet ir-reazzjoni avversa gastrointestinali rrapportata l-aktar komuni (ara sezzjoni 4.8). Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, ir-reazzjoni avversa kienet ta' intensità hafifa sa moderata u seħhet matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament.

Każijiet serji ta' dijarea li jwasslu għal deidratazzjoni u disturbi fl-elettroliti ġew irrappurtati wara t-tqeghid fis-suq. Il-pazjenti għandhom jiġu kkurati malli jfeġġu s-sinjali b'idratazzjoni adegwata u bi prodotti mediċinali kontra d-dijarea, eż. loperamide, u tista' tkun teħtieġ tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni. Il-kura b'nintedanib tista' titkompla f'doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum) jew fid-doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum). Fil-każ li d-dijarea severa tippersisti minkejja l-kura sintomatika, it-terapija b'nintedanib għandha titwaqqaf.

Nawseja u rimettar

Nawseja u rimettar kienu reazzjonijiet avversi gastrointestinali li ġew irrappurtati ta' spiss (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti bin-nawseja u r-rimettar, l-avveniment kien ta' intensità minn hafifa għal moderata. Fi provi kliniċi, nawsjja wasslet għat-twaqqif ta' nintedanib f'sa 2.1% tal-pazjenti u r-rimettar wassal għat-twaqqif ta' nintedanib f'sa 1.4% tal-pazjenti.

Jekk is-sintomi jppersistu minkejja l-kura ta' appoġġ xierqa (inkluż kura antiemetika), jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura. Il-kura tista' titkompla b'doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum) jew b'doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum). Fil-każ li s-sintomi severi jppersistu, it-terapija b'nintedanib għandha titwaqqaf.

Funzjoni tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment moderat (Child Pugh B) jew sever (Child Pugh C) tal-fwied. Għalhekk, il-kura b'nintedanib mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'hal dawn (ara sezzjoni 4.2). Fuq il-bażi ta' żieda fl-esponiment, ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi jista' jiżdied f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child Pugh A). Pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A) għandhom jiġu kkurati b'doża mnaqqsa ta' nintedanib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

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

Żidiet fl-enzimi tal-fwied (ALT, AST, alkaline phosphatase fid-demm (ALKP), gamma-glutamyltransferase (GGT), ara sezzjoni 4.8) u l-bilirubina kienu riversibbli mat-tnaqqis jew l-interruzzjoni tad-doża fil-maġġoranza tal-każijiet. Jekk jitkejlu żidiet fit-transaminases (AST jew ALT) > 3x ULN, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-terapija b'nintedanib u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. Meta t-transaminases jergġhu lura għall-valuri tal-linja bażi, il-kura b'nintedanib tista' titkompla bid-doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum) jew introdotta mill-ġdid b'doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum) li wara tista' tiġi miżjuda għad-doża sħiħa (ara sezzjoni 4.2). Jekk kwalunkwe żieda fit-testijiet tal-fwied tkun assoċjata ma' sinjali kliniċi jew sintomi ta' ħsara fil-fwied, eż. suffeġra, il-kura b'nintedanib għandha titwaqqaf b'mod permanenti. Kawżi alternattivi ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied għandhom jiġu investigati.

Pazjenti b'piż tal-ġisem baxx (< 65 kg), pazjenti Asjatiċi u nisa, għandhom riskju ogħla ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied. L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età tal-pazjent, li jista' jirriżulta wkoll f'riskju ogħla li jiżviluppaw żidiet fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Monitoraġġ

mill-qrib hu rakkomandat f'pazjenti li jkollhom dawn il-fatturi ta' riskju.

Funzjoni renali

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

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

Emorraġġja

L-inibizzjoni tar-riċetturi tal-fatturi tat-tkabbir endoteljali (VEGFR) tista' tiġi assoċjata ma' riskju akbar ta' hrug ta' demm.

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

Avvenimenti tromboemboliċi arterjali

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

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

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata nintedanib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Tromboemboliżmu venuż

Fil-provi kliniċi, ma kien osservat l-ebda riskju miżjud ta' tromboemboliżmu venuż fil-pazjenti kkurati b'nintedanib. Minħabba l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' nintedanib il-pazjenti jista' jkollhom riskju miżjud ta' avvenimenti tromboemboliċi.

Perforazzjonijiet gastrointestinali u kolite iskemika

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

pazjent u ta' fatturi oħra ta' riskju.

Żieda ta' proteina fl-awrina tal-medda nefrotika u mikroangjopatija trombotika

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

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

Pressjoni għolja

L-għoti ta' nintedanib jista' jgħolli l-pressjoni tad-demmm. Il-pressjoni tad-demmm sistematika għandha titkejjel perjodikament u skont kif ikun indikat klinikament.

Pressjoni pulmonari għolja

Data dwar l-użu ta' nintedanib f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja hija limitata.

Pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja b'mod sinifikanti (indiċi kardijaku ≤ 2 L/min/m², jew epoprostenol/treprostinil parenterali, jew insuffiċjenza sinifikanti tan-naħa tal-lemin tal-qalb) ġew esklużi mill-provi INBUILD u SENSICIS.

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

Kumplikazzjoni fil-fejġan tal-feriti

Ma ġiet osservata l-ebda frekwenza miżjuda ta' indeboliment fil-fejġan tal-feriti fil-provi kliniċi. Ibbażat fuq il-mod kif jaħdem nintedanib jista' jfikkil il-fejġan tal-feriti. Ma twettqu l-ebda studji ddedikati li investigaw l-effett ta' nintedanib fuq il-fejġan tal-feriti. Għalhekk, il-kura b'nintedanib għandha tinbeda biss jew - f'każ ta' interruzzjoni perioperattiva - titkompla, ibbażat fuq gudiżju kliniku ta' fejġan adegwat tal-feriti.

L-għoti flimkien ma' pirfenidone

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

Effett fuq l-intervall tal-QT

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

Reazzjoni allergika

Prodotti tad-dieta tas-sojja huma magħrufin li jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi li jinkludu anafilassi severa fil-persuni li jkollhom allergija għas-sojja. Pazjenti b'allergija ma għrufa għall-proteini tal-karawett, għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet severi għall-preparazzjonijiet tas-sojja.

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

P-glikoproteina (P-gp)

Nintedanib hu substrat ta' P-gp (ara sezzjoni 5.2). L-għoti flimkien mal-inibitur potenti ta' P-gp

ketoconazole żied l-esponiment għal nintedanib b'1.61 darbiet ibbażat fuq l-AUC u 1.83 darbiet ibbażat fuq is-C_{max} fi studju ddedikat dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra. Fi studju dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bl-induttur potenti ta' P-gp rifampicin, l-esponiment għal nintedanib naqas għal 50.3% ibbażat fuq l-AUC u għal 60.3% ibbażat fuq is-C_{max} mal-ġhoti flimkien ma' rifampicin meta mqabbel mal-ġhoti ta' nintedanib waħdu. Jekk jingħataw flimkien ma' nintedanib, inibituri qawwijin ta' P-gp (eż. ketoconazole, erythromycin jew cyclosporine) jistgħu jżidu l-esponiment għal nintedanib. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għat-tollerabilità ta' nintedanib. L-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jista' jkun jeħtieġ l-interruzzjoni, it-tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif tat-terapija b'nintedanib Accord (ara sezzjoni 4.2).

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

Enzimi ta' ċitokrom (CYP)

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

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

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

Tqala

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

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

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk nintedanib/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji ta' qabel l-użu kliniku wrew li ammonti żgħar ta' nintedanib u l-metaboliti tiegħu (≤ 0.5 % tad-doża mogħtija) niwxew fil-ħalib ta' firien li kienu qed iredgħu. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux

eskluz. It-treddiġh għandu jjeqaf waqt it-trattament b'nintedanib.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thadde m magni

Nintedanib Accord għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thadde m magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex joqogħdu attenti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni waqt il-kura b'Nintedanib Accord.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi klinici u matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati l-aktar frekwenti assoċjati mal-użu ta' nintedanib jinkludu dijarea, nawseja u rimettar, uġiġh ta' żaqq, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż u zieda fl-enzimi tal-fwied.

Għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi magħzula ara sezzjoni 4.4.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 1 ta' hawn taht tipprovdi sommarju tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs, *adverse drug reactions*) skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Sommarju ta' ADRs skont il-kategorija ta' frekwenza

Frekwenza			
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi terminu ppreferut	Fibrozi pulmonari idjopatika	ILDs kroniċi ohra li jikkawżaw fibrozi b'fe notip progressiv	Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika			
Tromboċitopenija	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Tnaqqis fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
Tnaqqis fl-aptit	Komuni	Komuni ħafna	Komuni
Deidratazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi fil-qalb			
Infart mijokardjaku	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi vaskulari			
Fsada (ara sezzjoni 4.4)	Komuni	Komuni	Komuni
Pressjoni għolja	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
Disturbi gastro-intestinali			
Dijarea	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Nawsja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Uġiġh addominali	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Rimettar	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Pankreatite	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa

Kolite	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
Żieda fl-enzimi tal-fwied	Komuni ħafna	Mhux komuni	Komuni ħafna
Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)	Komuni	Mhux komuni	Komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST)	Komuni	Komuni	Komuni
Żieda fil-gamma glutamyl transferase (GGT)	Komuni	Komuni	Komuni
Iperbilirubinemija	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Żieda fl-alkaline phosphatase (ALKP) fid-demm	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Raxx	Komuni	Komuni	Mhux komuni
Ħakk	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Alopeċja	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka			
Insuffiċjenza tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4)	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux komuni
Żieda ta' proteina fl-awrina	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża			
Ugħigh ta' ras	Komuni	Komuni	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dijarea

Fi provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1), id-dijarea kienet l-aktar avveniment gastrointestinali rrapportat b'mod frekwenti. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avveniment kellu intensità ħafifa sa moderata. Aktar minn żewġ terzi tal-pazjenti li kellhom id-dijarea rrapportaw il-bidu ta' din digà wara l-ewwel tliet xhur ta' kura. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avvenimenti kienu mmanigġjati b'kura kontra d-dijarea, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.4). Deskrizzjoni qasira tal-avvenimenti ta' dijarea rrapportati fil-provi kliniċi hija elenkata fit-Tabella 2:

Tabella 2: Id-dijarea fi provi kliniċi fuq medda ta' 52 ġimgha

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

Żieda fl-enzimi tal-fwied

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

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

Fsada

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

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

Proteina fl-awrina

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot jew kura speċifika għal doża eċċessiva ta' nintedanib. Żewġ pazjenti fil-programm tal-onkoloġija kellhom doża eċċessiva ta' massimu ta' 600 mg darbtejn kuljum sa tmint ijiem. Ir- reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' nintedanib, i.e. żieda fl-enzimi tal-fwied u sintomi gastro-intestinali. Iż-żewġ pazjenti fiequ minn dawn ir-reazzjonijiet avversi. Fil-provi INPULSIS, pazjent wieħed kellu esponiment aċċidentali għal doża ta' 600 mg kuljum għal total ta' 21 ġurnata. Avveniment avvers mhux serju (nasofaringite) sehh u għe solvut matul il-perjodu meta nġhatat id-doża mhux korretta, bl-ebda feġġa ta' avvenimenti oħrajn irrappurtati. Fil- każ ta' doża eċċessiva, il-kura għandha tiġi interrotta u jinbdew miżuri ġenerali ta' appoġġ kif support.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: *Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-kinase tal-proteini*, Kodiċi ATC: L01EX09

Mekkanizmu ta' azzjoni

Nintedanib hu inibitur ta' tyrosine kinase ta' molekuli żgħar inklużi r-riċettur tal-fattur tat-tkabbir derivat mill-plejtlits (PDGFR) α u β u tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir fibroblast (FGFR) 1-3, u VEGFR 1-3. Barra minn hekk, nintedanib jinibixxi l-kinases Lck (tyrosine-protein kinase speċifika għall-limfoċiti), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn), Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase src), u CSF1R (riċettur tal-fattur 1 li jstimula l-kolonji). Nintedanib jehel b'mod kompetittiv mal-adenosine triphosphate (ATP) binding pocket ta' dawn il-kinases u jimblokka l-kaskati ta' senjalazzjoni intraċellulari, li ntwerew li huma involuti fil-patogenezi tat-tibdil mill-ġdid tat-tessut fibrotiku f'mard tal-interstizju tal-pulmun.

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)

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

Il-punt aħħari primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fil-kapaċità vitali sfurzata (FVC). Il-punti aħħarin sekondarji prinċipali kienu l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju Respiratorju Saint George (SGRQ) wara 52 ġimgħa u ż-żmien sal-ewwel taħrix akut tal-IPF.

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis tal-FVC (f'mL) tnaqqset b'mod sinifikanti fil-pazjenti li rċevew nintedanib meta mqabbla mal-pazjenti li rċevew placebo. L-effett tal-kura kien konsistenti fiż-żewġ provi. Ara Tabella 3 għar-rizultati tal-istudji individwali u raggruppati.

Tabella 3: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u de jta raggrupata tagħhom - sett ikkurat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura	
	Placebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	204	309	219	329	423	638

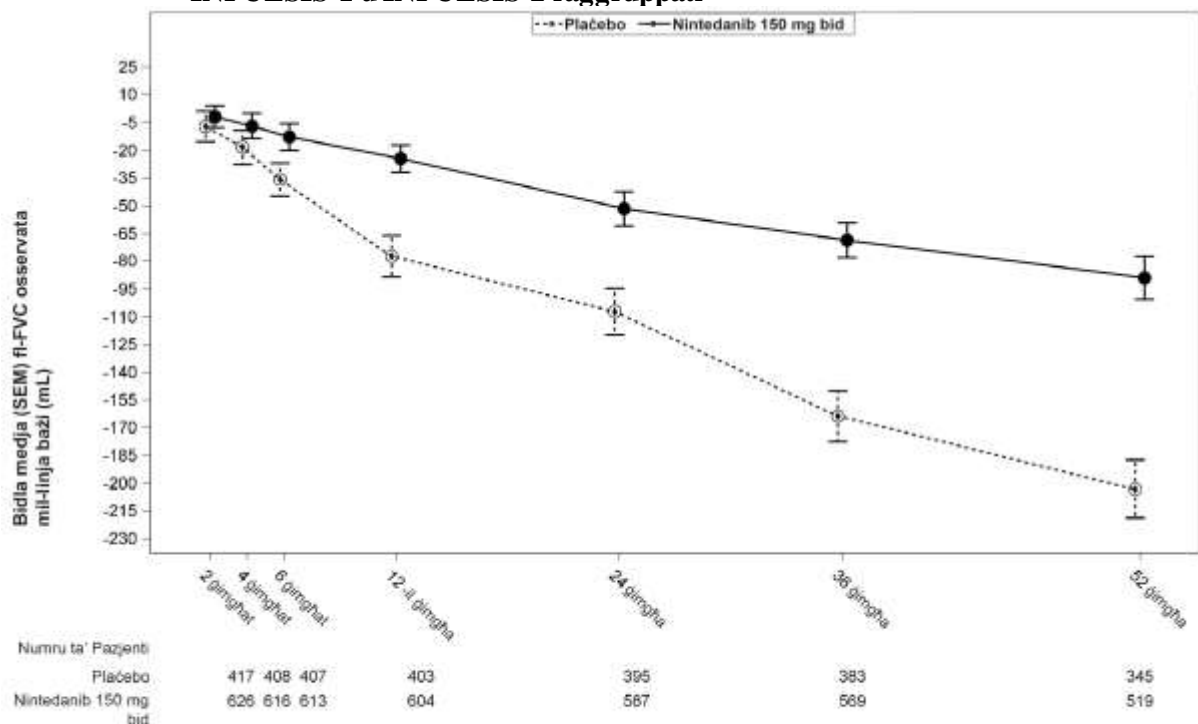
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgha	-239.9 (18.71)	-114.7 (15.33)	-207.3 (19.31)	-113.6 (15.73)	-223.5 (13.45)	-113.6 (10.98)
Paragun vs placebo						
Differenza ¹		125.3		93.7		109.9
95% CI		(77.7, 172.8)		(44.8, 142.7)		(75.9, 144.0)
valur p		< 0.0001		0.0002		< 0.0001

¹ Stima bbażata fuq mudell ta' rigressjoni ta' koeffiċjenti aleatorji. CI: intervall ta' fiduċja

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

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

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



bid = darbtejn kuljum

Analizi tar-rispons tal-FVC

Fiż-żewġ provi INPULSIS, il-proporzjon ta' rispons tal-FVC, iddefinit bħala pazjenti bi tnaqqis assolut fil-% FVC li kien imbassar li se jkun mhux aktar minn 5% (livell limitu indikattiv tar-riskju miżjud ta' mortalità fl-IPF), kien ferm ogħla fil-grupp ikkurat b'nintedanib meta mqabbel mal-placebo. Rizultati simili kienu osservati fl-analizi li użat livell limitu konservattiv ta' 10%. Ara Tabella 4 għar-rizultati tal-istudji individwali u ggruppjati.

Tabella 4: Proporzjon ta' rispons tal-FVC f'ġimghat 52 fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggrupjata tagħhom - sett ikkurat

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

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

²Ibbazat fuq rigressjoni loġistika.

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

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

Tabella 5: Frekwenza ta' pazjenti bi tnaqqis assolut ta' $\geq 10\%$ fl-FVC % imbassar jew mewt fuq 52 ġimgha u ż-żmien sal-progressjoni fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggrupata tagħhom - sett ikkurat

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

95% CI		(0.39, 0.72)		(0.51, 0.89)		(0.49, 0.74)
--------	--	--------------	--	--------------	--	--------------

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

² Ibbażat fuq Log-rank test.

³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

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

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

Żmien sal-ewwel taħrix akut tal-IPF

Fl-analiżi miġbura tal-provi INPULSIS, kien osservat riskju numerikament iżjed baxx tal-ewwel taħrix akut fil-pazjenti li ngħataw nintedanib meta mqabbel ma' plaċebo. Ara Tabella 6 għar-riżultati tal-istudji individwali u ggruppjati.

Tabella 6: Frekwenza ta' pazjenti b'taħrix akut tal-IPF fuq 52 ġimgha u analiżi taż-żmien sal-ewwel taħrix ibbażata fuq avvenimenti rrapportati minn investigatur fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggrupata tagħhom - sett ikkurat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura	
	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru f' riskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b' avvenimenti, N (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)	31 (4.9)
Paragun vs plaċebo ¹						
valur p ²		0.6728		0.0050		0.0823
Proporzjon ta' periklu ³		1.15		0.38		0.64
95% CI		(0.54, 2.42)		(0.19, 0.77)		(0.39, 1.05)

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

² Ibbażat fuq Log-rank test.

³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

F' analiżi tas-sensittività speċifikata minn qabel, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom tal-anqas taħrix wiehed aġġudikat li seħħ fi żmien 52 ġimgha kienet aktar baxxa fil-grupp ikkurat b' nintedanib (1.9% tal-pazjenti) milli fil-grupp ikkurat bi plaċebo (5.7% tal-pazjenti). L-analiżi taż-żmien sal-avveniment tal-avvenimenti ta' taħrix aġġudikati bl-użu ta' dejta raggrupata tat proporzjon ta' periklu (HR) ta' 0.32 (95% CI 0.16, 0.65; p=0.0010).

Analiżi tas-sopravivenza

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

Tabella 7: Mortalità bil-kawżi kollha fuq 52 ġimgha fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggrupata tagħhom - sett ikkurat

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

¹ Ibbażat fuq dejta miġbura sa 372 ġumata (52 ġimgha + marġini ta' 7 ijiem).

² Ibbażat fuq Log-rank test.

³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

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

Prova ta' estensjoni *open-label* ta' nintedanib inkludiet 734 pazjent b'IPF. Pazjenti li temmew il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgha fi prova INPULSIS irċewew trattament *open-label* b'nintedanib fil-prova ta' estensjoni INPULSIS-ON. Iż-żmien medjan ta' esponiment għal pazjenti ttrattati b'nintedanib kemm fil-provi INPULSIS kif ukoll f'INPULSIS-ON kien ta' 44.7 xhur (medda 11.9-68.3). Il-punti finali esploratorji tal-effikaċja inkludew ir-rata annwali ta' tnaqqis fil-FVC fuq medda ta' 192 ġimgha li kienet -135.1 (5.8) mL/sena fil-pazjenti kollha ttrattati u kienu konsistenti mar-rata annwali ta' tnaqqis tal-FVC f'pazjenti ttrattati b'nintedanib fil-provi ta' fażi III INPULSIS (-113.6 mL fis-sena). Il-profil ta' avvenimenti avversi ta' nintedanib f'INPULSIS-ON kien konsistenti ma' dak fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

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

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

Il-profil tas-sigurtà u t-tollerabilità ta' nintedanib f'pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat tal-funzjoni tal-pulmun kien konsistenti ma' dak osservat fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

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

Trattament konkomitanti b'nintedanib u pirfenidone ġie investigat fi prova esploratorja, *open-label* u randomised ta' nintedanib 150 mg darbtejn kuljum flimkien ma' zieda ta' pirfenidone (ittitrat għal 801 mg tliet darbtejn kuljum) meta mqabbel ma' nintedanib 150 mg darbtejn kuljum waħdu f'105 pazjenti randomised għal 12-il ġimgha. Il-punt aħħari primarju kien il-perċentwali ta' pazjenti b'avvenimenti avversi gastrointestinali mil-linja bażi sa ġimgha 12. Avvenimenti avversi gastrointestinali kienu frekwenti u konformi mal-profil ta' sigurtà stabbilit ta' kull komponent. Dijarea, dardir u rimettar kienu l-aktar avvenimenti avversi frekwenti rrapportati f'pazjenti, ittrattati b'pirfenidone miżjud ma' nintedanib kontra nintedanib waħdu, rispettivament. Bidliet assoluti medji (SE) mil-linja bażi f'FVC f'ġimgha 12 kienu -13.3 (17.4) mL f'pazjenti ttrattati b'nintedanib flimkien ma' zieda ta' pirfenidone (n=48) meta mqabbel ma' -40.9 (31.4) mL f'pazjenti ttrattati b'nintedanib waħdu (n=44).

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

b'fenotip progressiv

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

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

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

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

Il-prova INBUILD ma ġietx iddisinjata jew magħmula biex ttipprovdi evidenza tal-benefiċċju ta' nintedanib f'sottogruppi dijanjostiċi speċifiċi. Ġew murija effetti konsistenti f'sottogruppi abbażi tad-dijanjosi ta'ILD. L-esperjenza b'nintedanib f'ILDs progressivi li jikkawżaw fibrozi rari hafna hi limitata.

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (f'mL) fuq medda ta' 52 ġimgha kienet imnaqqa b'mod sinifikanti b'107.0 mL f'pazjenti li kienu qed jirċievu nintedanib meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo (Tabella 8) li tikkorrispondi għal effett tat-trattament relattiv ta' 57.0%.

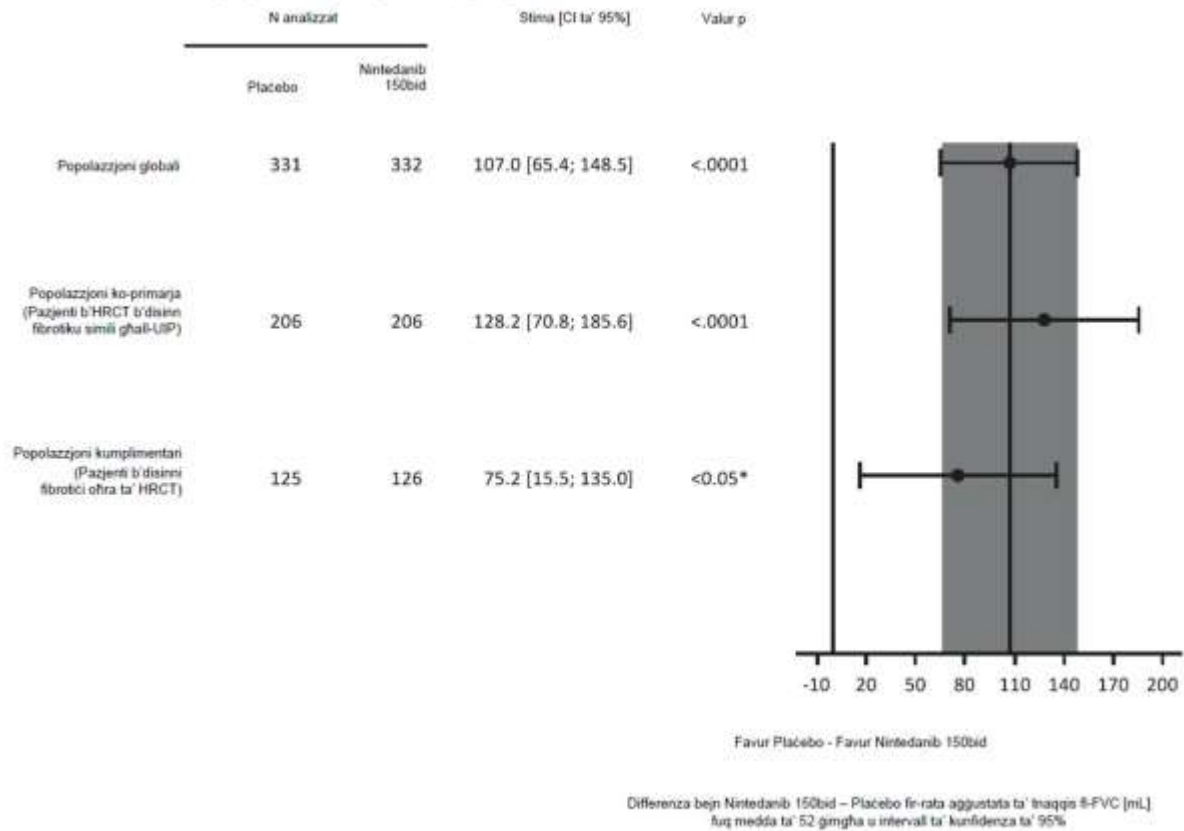
Tabella 8: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq medda ta' 52 ġimgha

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

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

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

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



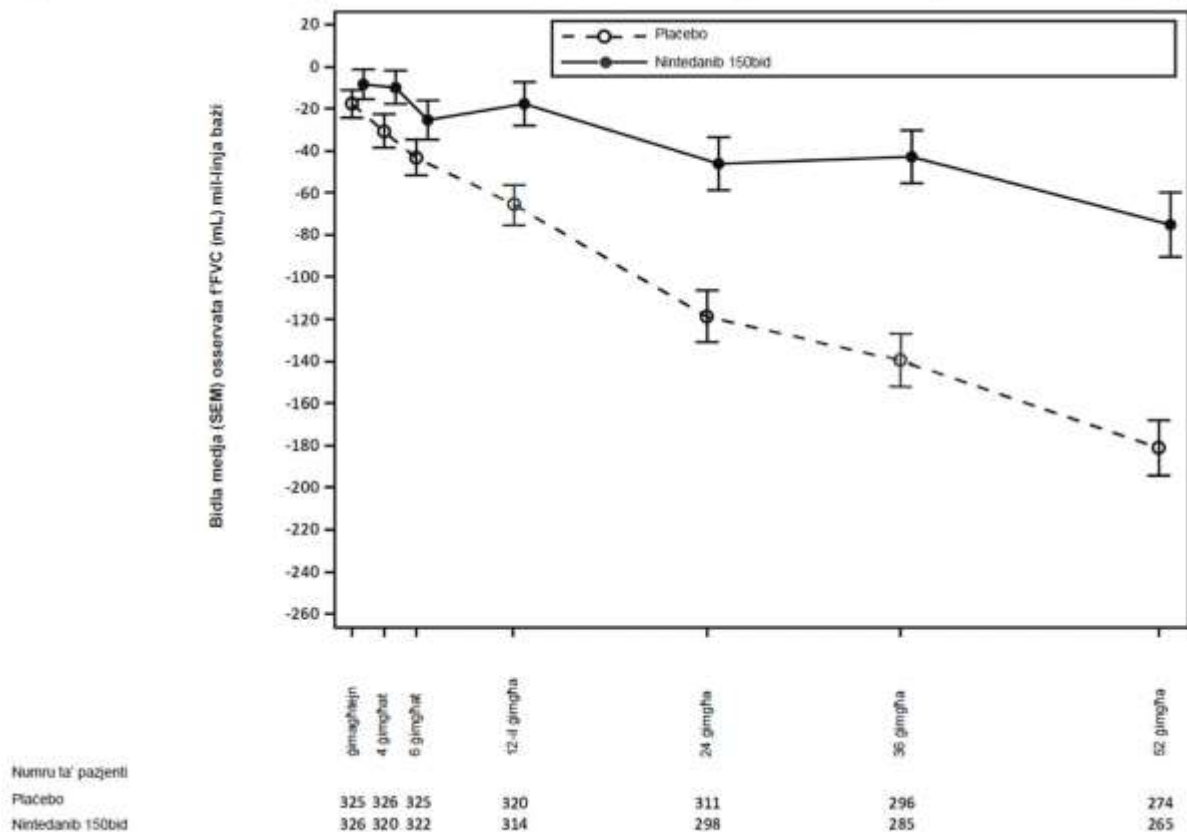
* valur p nominali (p=0.014)

bid = darbtejn kuljum

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

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

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



bid = darbtejn kuljum

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

Analizi ta' pazjenti b'rispons tal-FVC

Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC, definiti bħala pazjenti bi tnaqqis relattiv fl-FVC % imbassra ta' mhux aktar minn 5%, kien ogħla fil-grupp ta' nintedanib meta mqabbel ma' placebo. Riżultati simili ġew osservati fl-analizi bl-użu ta' limitu ta' 10% (Tabella 9).

Tabella 9: Proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC wara 52 gimgha f'INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	331	332
Limitu ta' 5%		
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC ¹	104 (31.4)	158 (47.6)
Paragun kontra placebo		
Proporzjon tal-probabilità ²		2.01
CI ta' 95%		(1.46, 2.76)
Valur p nominali		< 0.0001
Limitu ta' 10%		
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons ta' l-FVC ¹	169 (51.1)	197 (59.3)
Paragun kontra placebo		
Proporzjon tal-probabilità ²		1.42
CI ta' 95%		(1.04, 1.94)

Valur p nominali		0.0268
------------------	--	--------

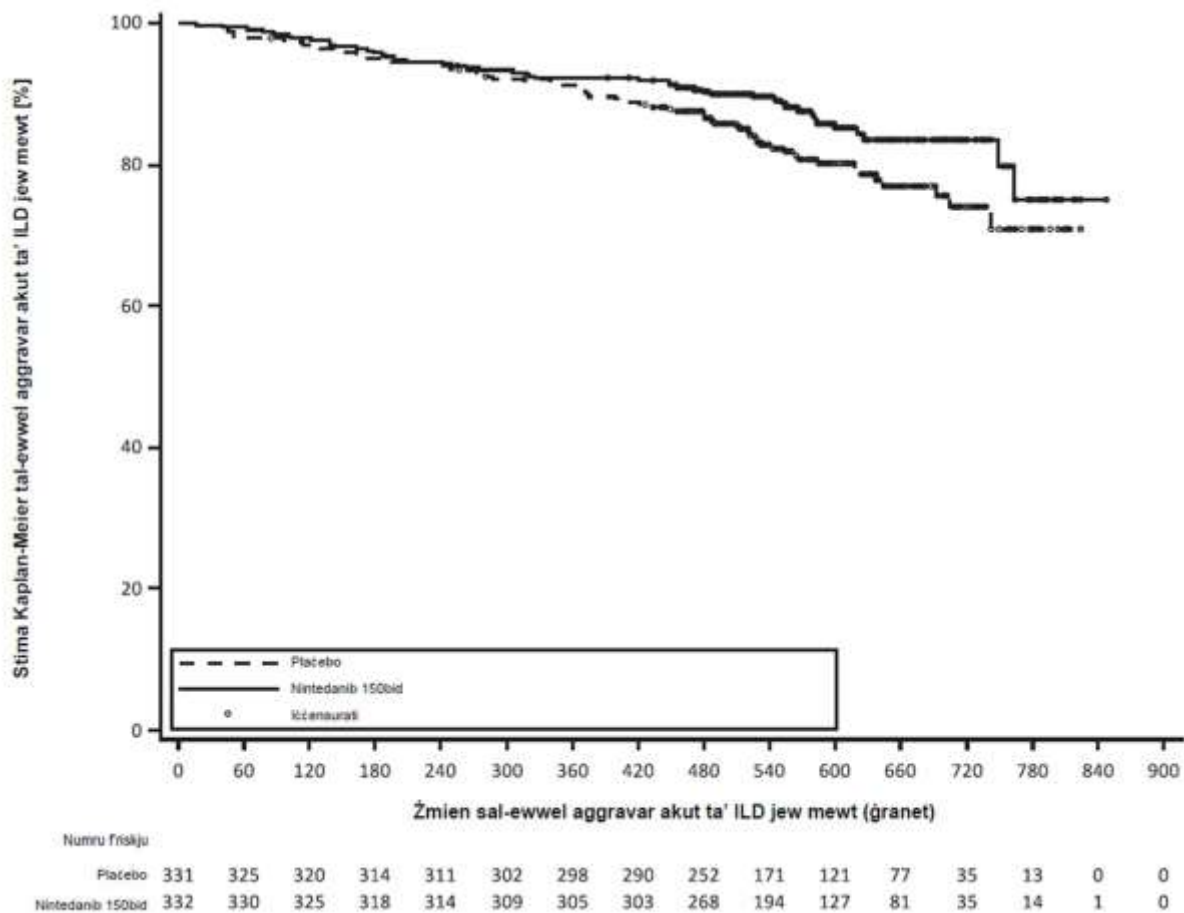
¹ Il-pazjenti li rrispondew huma daww li ma' kellhom l-ebda tnaqqis relattiv ta' aktar minn 5% jew ta' aktar minn 10% fl-FVC % imbassar, skont il-limitu u b'evalwazzjoni ta' FVC f'gimgha 52 (pazjenti b'*data* nieqsa f'gimgha 52 kienu meqjusa bhala li ma rrispondewx).

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

Żmien sal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt

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

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



bid = darbtejn kuljum

Analizi tas-sopravivenza

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

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

Fil-prova INBUILD, ir-riskju ta' progressjoni (tnaqqis assolut ta' ≥ 10% fl-FVC % imbassar) jew mewt kien innaqqas għal pazjenti ttrattati b'nintedanib. Il-proporzjon ta' pazjenti b'avveniment kien ta' 40.4% fil-grupp ta' nintedanib u ta' 54.7% fil-grupp tal-plaċebo. L-HR kien ta' 0.66 (CI ta' 95%:

0.53, 0.83; p=0.0003), li jindika tnaqqis ta' 34% fir-riskju ta' progressjoni (tnaqqis assolut ta' $\geq 10\%$ fl-FVC % imbassar) jew mewt f'pazjenti li jirċievu nintedanib meta mqabbel ma' plaċebo.

Kwalità tal-ħajja

Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ totali K-BILD f'gimgha 52 kien ta' -0.79 unità fil-grupp tal-plaċebo u ta' 0.55 fil-grupp ta' nintedanib. Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta'

1.34 (CI ta' 95%: -0.31, 2.98; p nominali=0.1115).

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

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)

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

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

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

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq 52 gimgha giet imnaqqsa b'mod sinifikanti b'41.0 mL f'pazjenti li kienu qed jirċievu nintedanib meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo (Tabella 10) li tikkorrispondi għal effett relattiv tat-trattament ta' 43.8%.

Tabella 10: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq 52 gimgha

	Plaċebo	Nintedanib 150 mg darbejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	287
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq 52 gimgha	-93.3 (13.5)	-52.4 (13.8)

Paragun vs placebo		
Differenza ¹		41.0
CI ta' 95%		(2.9, 79.0)
Valur p		<0.05

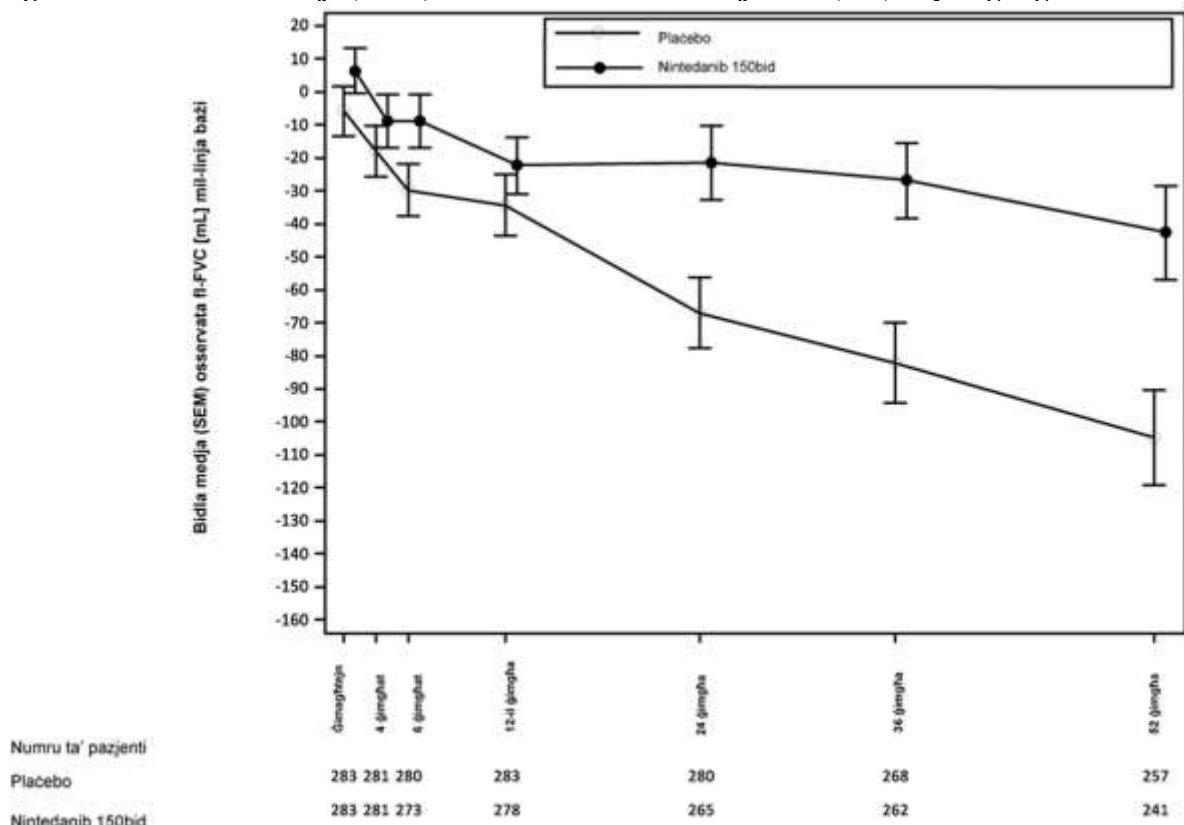
¹Ibbażata fuq rigressjoni tal-koeffiċjent każwali b'effetti kategorici fissi tat-ttrattament, status ta' ATA, sess, effetti kontinwi fissi ta' żmien, FVC fil-linja bażi [mL], età, tul, u inklużi interazzjonijiet tat-ttrattament maż-żmien u tal-linja bażi maż-żmien. Ġie inkluż effett każwali għall-intercezzjoni u ż-żmien speċifiku għall-pazjent. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn matrici mhux strutturata ta' *variance-covariance*. Il-varjabilità bejn individwu u ieħor kienet immudellata minn matrici ta' komponenti ta' *variance variance-covariance*.

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

Barra minn hekk, effetti simili ġew osservati f'punti finali oħra tal-funzjoni tal-pulmun, eż. bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC f'mL f'gimgha 52 (Figura 5 u Tabella 11) u rata ta' tnaqqis fl-FVC f'% imbassar fuq medda ta' 52 gimgha (Tabella 12) li jipprovdu aktar provi tal-effetti ta' nintedanib fuq it-tnaqqis tal-progressjoni ta' SSc-ILD. Barra minn hekk, inqas pazjenti fil-grupp ta' nintedanib kellhom tnaqqis assolut fl-FVC ta' > 5% imbassar (20.6% fil-grupp ta' nintedanib vs. 28.5% fil-grupp tal-placebo, OR=0.65, p=0.0287). It-tnaqqis relattiv fl-FVC f'mL ta' > 10% kien komparabbli bejn iż-żewġ gruppi (16.7% fil-grupp ta' nintedanib vs. 18.1% fil-grupp tal-placebo, OR=0.91, p=0.6842). F'dawn l-analizijiet, valuri ta' FVC nieqsa f'gimgha 52 ġew attribwiti bl-aġħar valur tal-pazjent waqt it-ttrattament.

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

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



bid = darbejn kuljum

Tabella 11: Bidla assoluta fl-FVC (mL) mil-linja bażi f'gimgha 52

	Placebo	Nintedanib 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	288
Medja (SD) fil-Linja Baži	2541.0 (815.5)	2458.5 (735.9)
Bidla medja ¹ (SE) mil-linja baži f' ġimgha 52	-101.0 (13.6)	-54.6 (13.9)
Paragun vs placebo		
Medja ¹		46.4
CI ta' 95%		(8.1, 84.7)
Valur p		<0.05

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

Tabella 12: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (% imbassra) fuq 52 ġimgha

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

¹Ibbażata fuq rigressjoni tal-koeffiċjenti każwali b'effetti kategorici fissi tat-trattament, status ta' ATA, effetti kontinwi fissi ta' żmien, FVC fil-linja baži [% imbassar], u inkluż interazzjonijiet tat-trattament maż-żmien u tal-linja baži maż-żmien. Ġie inkluż effett każwali għall-intercezzjoni u ż-żmien speċifiċi għall-pazjent. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn matrici mhux strukturata ta' *variance-covariance*. Il-varjabilità bejn individwu u iehor kienet immudellata minn matrici b'komponenti ta' *variance variance-covariance*.

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

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

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

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

Analizi tas-sopravivenza

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

Intervall tal-QT

Fi studju ddedikat f' pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli tal-kliewi, il-kejljiet QT/QTc ġew irregistrati u wrew li dozi orali waħedhom ta' 200 mg nintedanib kif ukoll dozi orali multipli ta' 200 mg nintedanib mogħtija darbtejn kuljum għal 15-il jum, ma tawlux l-intervall tal-QTcF.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Nintedanib Accord f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-IPF (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Wara t-teħid tal-ikel, l-esponiment ta' nintedanib żdied b'madwar 20% meta mqabbel mal-għoti taħt kundizzjonijiet ta' sawm (CI: 95.3 - 152.5%) u l-assorbiment ittardja (medjan t_{max} stat sajjem: saġhtejn; mhux sajjem: 3.98 sigħat).

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

Ir-reazzjoni metabolika prevalenti għal nintedanib hu cleavage idrolitiku minn esterases li jirriżulta fil-free acid moiety BIBF 1202. BIBF 1202 sussegwentement jiġi glukuronidat minn enzimi tal-uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT), jiġifieri UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, u UGT 1A10 għal BIBF 1202 glucuronide.

Parti żgħira biss tal-bijotrasformazzjoni ta' nintedanib kienet tikkonsisti minn passaġġi ta' CYP, b'CYP 3A4 li tkun l-enzima predominanti involuta. Il-metabolit maġġuri dipendenti fuq CYP ma setax jiġi osservat fil-plażma fl-istudju ADME tal-bniedem. *In vitro*, il-metaboliżmu dipendenti fuq CYP ammonta għal madwar 5% meta mqabbel ma' madwar 25% ta' cleavage esters. Nintedanib, BIBF 1202 u l-glucuronide BIBF 1202 ukoll ma inibixxewx jew ma inducex enzimi ta' CYP fi studji prekliniċi. Għalhekk, mhumiex mistennja interazzjonijiet bejn medicina u oħra bejn nintedanib u substrati ta' CYP, inibituri ta' CYP, jew indutturi ta' CYP.

Eliminazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika (PK) ta' nintedanib tista' tiġi kkunsidrata li hi lineari fir-rigward taż-żmien (i.e. id-dejta minn doża waħda tista' tiġi estrapolata għal dejta minn doża multipla). L-akkumulazzjoni wara għoti multipli kienet ta' 1.04 drabi għas- C_{max} u 1.38 drabi għall- AUC_{τ} . Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' nintedanib baqgħu stabbli għal aktar minn sena.

Trasport

Nintedanib huwa substrat ta' P-gp. Għall-potenzjal ta' interazzjoni ta' nintedanib ma' dan it-trasportatur, ara sezzjoni 4.5. Intwera li nintedanib mhuwiex substrat jew inibitur ta' OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, jew MRP-2 *in vitro*. Nintedanib ukoll ma kienx substrat ta' BCRP. Gie osservat potenzjal inibitorju dgħajfef biss fuq OCT-1, BCRP, u P-gp *in vitro*, li hu kkunsidrat li hu ta' rilevanza klinika baxxa. L-istess japplika għal nintedanib billi hu substrat ta' OCT-1.

Analizi Farmakokinetika tal-Popolazzjoni f'popolazzjonijiet speċjali

Il-proprjetajiet PK ta' nintedanib kienu simili f'voluntiera b'saħħithom, pazjenti bl-IPF, pazjenti b'ILDs kroniċi oħra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv, pazjenti b'SSc-ILD, u pazjenti bil-kancer. Ibbażat fuq ir-rizultati ta' analizi tal-PK tal-popolazzjoni (PopPK) f'pazjenti bl-IPF u kancer ta' ċelluli mhux zġħar tal-pulmun (NSCLC) (N=1 191) u investigazzjonijiet deskrittivi, l-esponiment għal nintedanib ma għex influwenzat mis-sess tal-persuna (piż tal-ġisem ikkoreġut), indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi (stmat mit-tneħħija tal-kreatinina), il-konsum ta' alkoħol, u l-ġenotip P-gp. L-analizijiet PopPK indikaw effetti moderati fuq l-esponiment għal nintedanib li jiddependu fuq l-età, il-piż tal-ġisem, u r-razza (ara taħt). Ibbażat fuq il-varjabilità oghla bejn l-individwi tal-esponiment osservata l-effetti moderati mhumiex ikkunsidrati li huma klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.4).

Età

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

Piż tal-ġisem

Għet osservata korrelazzjoni inversa bejn il-piż tal-ġisem u l-esponiment għal nintedanib. L-AUC_{τ,ss} żdiedet b'25% għal pazjent ta' 50 kg (5th percentile) u naqset b'19% għal pazjent ta' 100 kg (95th percentile) fir-rigward ta' pazjent b'piż medju ta' 71.5 kg.

Razza

L-esponiment medju tal-popolazzjoni għal nintedanib kien 33-50% oghla f'pazjenti Ċinizi, Tajwanizi, u Indjani u 16% oghla f'pazjenti Gappunizi, filwaqt li kien 16-22% aktar baxx fil-Koreani meta mqabbel mal-Kawkasi (piż tal-ġisem ikkoreġut). Dejta minn individwi suwed kienet limitata ħafna, iżda fl-istess medda bħal dik għal Kawkasi.

Indeboliment tal-fwied

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

Kura mogħtija ma' pirfenidone

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, it-trattament konkomitanti ta' nintedanib flimkien ma' pirfenidone kien investigat f'pazjenti b'IPF. Grupp 1 irċieva doża waħda ta' 150 mg nintedanib qabel u wara żieda għal 801 mg pirfenidone tliet darbiet kuljum fi stat fiss (N=20 pazjent ittrattati). Grupp 2 irċieva trattament fi stat fiss ta' 801 mg pirfenidone tliet darbiet kuljum u kellu profil tal-PK qabel u wara mill-inqas 7 t'ijiem ta' trattament kongunt b'150 mg nintedanib darbtejn kuljum (N=17-il pazjent ittrattat). Fi grupp 1, il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI - confidence interval) ta' 90%) kienu 93% (57% - 151%) u 96% (70% - 131%) għal C_{max} u AUC_{0-tz} ta' nintedanib, rispettivament (n=12 għal paragun intraindividwali). Fi grupp 2, il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (CI ta' 90%) kienu 97% (86% - 110%) u 95% (86% - 106%) għal C_{max, ss} u AUC_{τ,ss} ta' pirfenidone, rispettivament (n=12 għal paragun intraindividwali).

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

Trattament flimkien ma' bosentan

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

Trattament flimkien ma' kontraċettivi ormonali orali

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

Relazzjoni tal-esponiment mar-rispons

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

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

Tossikoloġija ġenerali

Studji dwar tossiċità ta' doża waħda fil-firien u fil-ġrieden indikaw potenzjal tossiku akut baxx ta' nintedanib. Fi studji tossikoloġiċi dwar doża ripetuta f'firien, l-avvenimenti avversi (eż. thaxxin tal-pjanċi tal-epifisi, lezjonijiet fl-inċizuri) kienu fil-biċċa l-kbira relatati mal-mekkanizmu ta' azzjoni (jiġifieri inibizzjoni ta' VEGFR-2) ta' nintedanib. Dan it-tibdil hu magħruf minn inibituri ta' VEGFR-2 oħrajn u jista' jiġi kkunsidrat bħala effetti tal-klassi.

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

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

Tossiċità fir-riproduzzjoni

Fil-firien, ġew osservati letalità embrijofetali u effetti teratoġeniċi f'livelli ta' esponiment taħt l-esponiment uman fil-MRHD ta' 150 mg darbtejn kuljum. Ġew osservati wkoll effetti fuq l-iżvilupp tal-iskeletru assjali u fuq l-iżvilupp tal-arterji l-kbar f'livelli subterapewtiċi ta' esponiment.

Fil-fniek, ġew osservati letalità embrijofetali u effetti teratoġeniċi f'esponiment ta' madwar 3 darbjet oghla milli fl-MRHD, iżda ġew osservati effetti ekwivoċi fuq l-iżvilupp tal-iskeletru assjali u l-qalb tal-embriju u fetu digħa f'esponiment taħt l-MRHD ta' 150 mg darbtejn kuljum.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, ġew osservati effetti fuq l-iżvilupp qabel u wara t-twelid f'esponiment iktar baxx milli fl-MRHD.

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

Fil-firien, ammonti żgħar ta' nintedanib radjutikkettat u/jew il-metaboliti tiegħu, tnehhew fil-ħalib (\leq 0.5% tad-doża mogħtija).

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Triglycerides, medium-chain
Lauroyl macroglycerides
Lecithin (E322)

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Glycerol
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)

Linka tal-istampar

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob huma disponibbli fid-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:

- Il-folji tal-aluminium/aluminium huma disponibbli fi 30, 60 u 120 kapsula ratba (pakkett multiplu li fih 2 kartuni ta' 60 kapsula ratba 'l waħda).
- Il-folji tal-aluminium/aluminium huma disponibbli f'folji perforati inkroċjati ta' doża tal-unità ta' 30 x 1, 60 x 1 u 120 x 1 kapsula ratba (pakkett multiplu li fih 2 kartuni ta' 60 x 1 kapsula ratba 'l wiehed).

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli rotob

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli rotob huma disponibbli fid-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:

- Il-folji tal-aluminium/aluminium huma disponibbli f'kapsuli rotob ta' 30 u 60 kapsula ratba.

- Il-folji tal-aluminium/aluminium huma disponibbli f'folji perforati inkroċjati ta' doża tal-unità ta' 30 x 1 u 60 x 1 kapsula ratba.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ie hor

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanja

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

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob

EU/1/24/1803/001

EU/1/24/1803/002

EU/1/24/1803/003

EU/1/24/1803/004

EU/1/24/1803/005

EU/1/24/1803/006

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli rotob

EU/1/24/1803/007

EU/1/24/1803/008

EU/1/24/1803/009

EU/1/24/1803/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, L-Olanda

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (100 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONITAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha nintedanib esylate ekwivalenti għal 100 mg ta' nintedanib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsuli rotob
30 kapsula ratba
60 kapsula ratba
30 x 1 kapsuli rotob
60 x 1 kapsuli rotob

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanja

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

EU/1/24/1803/001
EU/1/24/1803/002
EU/1/24/1803/004
EU/1/24/1803/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nintedanib Accord 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA (100 mg – 60 kapsula ratba għall-pakkett multiplu – minghajr il-Kaxxa l-Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

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

Kull kapsula fiha nintedanib esylate ekwivalenti għal 100 mg ta' nintedanib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula ratba. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
60 x 1 kapsuli rotob. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spanja

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

EU/1/24/1803/003
EU/1/24/1803/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nintedanib Accord 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (100 mg –pakkett multiplu ta' 120 kapsula – fih il-Kaxxa l-Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONITAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha nintedanib esylate ekwivalenti għal 100 mg ta' nintedanib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 120 (2 pakketti ta' 60) kapsula ratba.
Pakkett multiplu: 120 (2 pakketti ta' 60 x 1) kapsula ratba..

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spanja

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

EU/1/24/1803/003
EU/1/24/1803/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWARL-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nintedanib Accord 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (150 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONITAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha nintedanib esylate ekwivalenti għal 150 mg ta' nintedanib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsuli rotob
30 kapsula ratba
60 kapsula ratba
30 x 1 kapsuli rotob
60 x 1 kapsuli rotob

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spanja

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

EU/1/24/1803/007
EU/1/24/1803/008
EU/1/24/1803/009
EU/1/24/1803/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nintedanib Accord 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA (100 mg)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

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

FOLJA (150 mg)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli rotob

nintedanib

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli rotob nintedanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tie hu din il-medicina pe res li fih informazzjoni importanti ghalik.

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Nintedanib Accord u għalxiex jintuza

Nintedanib Accord fih is-sustanza attiva nintedanib, medicina li tagħmel parti mill-klassi tal-hekk imsejha inibituri ta' tyrosine kinase, u jintuza għall-kura tal-fibrozi pulmonarja idjopatika (IPF), mard kroniku iehor tal- interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawza fibrozi b'fenotip progressiv u marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*) fl-adulti.

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF)

IPF hija kundizzjoni fejn it-tessut fil-pulmun tiegħek jehxien, jibbies u jizviluppa cikatrici maż-żmien. Bħala rizultat, ic-cikatrici jnaqqsu l-kapaçità li tittrasferixxi ossigenu mill-pulmun fid-demmm u jsir diffiçli hafna li tiehu nifs sew. Nintedanib Accord jgħin biex inaqqas aktar cikatrici u twebbis tal-pulmun.

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

Minbarra IPF, hemm kondizzjonijiet oħra li fihom it-tessut fil-pulmuni tiegħek jehxien, jibbies, u jittebba' maż-żmien (fibrozi tal-pulmun) u jkompli jmur għall-agħar (fenotip progressiv). Eżempji ta' dawn il-kondizzjonijiet huma pulmonite kkawzata minn sensitività eççessiva, ILDs awtoimmuni (eż. ILD assoçjata ma' artrite rewmatojde), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speçifikata, pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiçi kklassifikata u ILDs oħra. Nintedanib Accord jgħin biex inaqqas l-izvilupp ta' aktar tbajja u ebusija tal-pulmuni.

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)

Sklerozi sistemika (SSc, *systemic sclerosis*), magħrufa wkoll bħala skleroderma, hija marda awtoimmuni kronika rari li taffettwa t-tessut konnettiv f'hafna partijiet tal-ğisem. SSc tikkawza fibrozi (cikatrici u ebusija) tal-ğilda u organi interni oħra bħall-pulmuni. Meta l-pulmuni jkunu affettwati minn fibrozi, din tissejjaħ marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*), u għalhekk il-kondizzjoni tissejjaħ SSc-ILD. Fibrozi fil-pulmuni tnaqqas il-hila li jiçi ttrasferit l-ossigenu fin- nixxiegha tad-demmm fil-ğisem, u l-kapaçità li wiehed jiehu n-nifs tinnaqqas. Nintedanib Accord jgħin biex inaqqas l-izvilupp ta' aktar cikatrici u ebusija tal-pulmuni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tie hu Nintedanib Accord

Tihux Nintedanib Accord

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Nintedanib Accord,

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliewi, jew jekk kienet osservata žieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek,
- jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu medicini biex traqqaq id-demm (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjeni emboli tad-demm,
- jekk tiehu pifrenidone peress li dan jista' jżid ir-riskju li jkollok dijarea, dardir, rimettar u problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi bil-qalb (pereżempju attakk tal-qalb),
- jekk kellek operazzjoni riċenti. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, il-kura tiegħek b'Nintedanib Accord normalment se titwaqqaf jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta jerga' jibda l-kura tiegħek b'din il-medicina.
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja,
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja b'mod mhux normali fil-vini u l-arterji tad-demm tal-pulmuni (pressjoni pulmonari għolja),
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.

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

Informa lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li qed tiehu din il-medicina,

- jekk ikollok id-dijarea. Il-kura tad-dijarea minn kmieni hi importanti (ara sezzjoni 4);
- jekk tirremetti jew thossok ma tiflaħx (nawseja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-gilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kukur it-te), uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż- zona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbengel b'mod aktar faċli minn normal, jew thossok għajjen. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok uġiġħ sever fl-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk kellek ulċeri peptiċi jew mard divertikulari fil-passat, jew qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'medicini anti-infjammatorji (NSAIDs) (li jintużaw biex jittrattaw l-uġiġħ u n-nefha) jew steroidi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allergiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk għandek taħlita ta' uġiġħ sever jew brim fl-istonku tiegħek, demm aħmar fl-ippurgar tiegħek jew dijarea għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn provvista ta' demm inadegwata;
- jekk thoss uġiġħ, nefha, ħmura, šana fi driegħ/riġel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demm f'waħda mill-vini tiegħek (tip ta' pajp tad-demm);
- jekk ikollok għafis jew uġiġħ fis-sider, normalment fuq in-naħa tax-xellug tal-gisem, uġiġħ fl-ghonq, ix-xedaq, l-ispalla jew driegħ, taħbit mghaġġel tal-qalb, qtugħ ta' nifs, nawseja, rimettar, għaliex dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri;
- jekk ikollok tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjal ta' ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*).

Tfal u adolexxenti

Nintedanib Accord ma għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Nintedanib Accord

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

Nintedanib Accord jista' jinteraġixxi ma' ċerti mediċini oħrajn. Il-mediċini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jżidu l-livelli ta' nintedanib fid-demem, u dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4):

- mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet fungali (ketoconazole)
- mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet batterjali (erythromycin)
- mediċina li taffettwa lis-sistema immuni tiegħek (cyclosporine)

Il-mediċini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demem u għalhekk jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Nintedanib Accord:

- antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulozi (rifampicin)
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw aċċessjonijiet (carbamazepine, phenytoin)
- mediċina li ġeġja mill-ħxejjex għall-kura tad-depressjoni (St. John's Wort)

Tqala u treddigh

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

Tqala

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

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

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħroġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdeu jiehdu Nintedanib Accord, waqt li jkun qad jiehdu Nintedanib Accord u għal mill-inqas 3 xhur wara li titwaqqaf il-kura.
- Għandek tiddiskuti l-metodi l-aktar adattati ta' kontraċezzjoni għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli ta' kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qed tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.
- Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt il-kura b'Nintedanib Accord.

Treddigh

Treddax waqt il-kura b'Nintedanib Accord għax jista' jkun hemm riskju ta' ħsara lil tfal li qed jitreddgħu.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nintedanib Accord għandu fti li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx.

Nintedanib Accord fiħ lecithin

Jekk inti allerġiku għas-soġja jew il-karawett, tiħux din il-mediċina (ara sezzjoni 2).

3. Kif għandek tieħu Nintedanib Accord

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

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda ta' 100 mg darbtejn kuljum (total ta' 200 mg kuljum). Hu l-kapsuli darbtejn kuljum bejn wieħed u iehor f'intervall ta' madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin fl-istess hin tal-jum, pereżempju kapsula waħda filgħodu u kapsula waħda filgħaxija. Dan jiżgura li ammont kostanti ta' nintedanib jinżamm fiċ-ċirkolazzjoni tad-dem. Ibla' l-kapsuli sħaħ mal-ilma u tomgħodx il-kapsuli. Hu rakkomandat li tiehu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla. Tiftaħx u tfarrakx il-kapsula (ara sezzjoni 5).

Tiħux aktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Nintedanib Accord 100 mg kuljum.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Nintedanib Accord 100 mg kuljum (ara effetti sekondarji possibbli f'sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir twaqqaf din il-medicina. M'għandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf il-kura waħdek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk tiehu Nintedanib Accord aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tiehu Nintedanib Accord

Tiħux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tiehu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tiehu d-doża ta' 100 mg li jkun imiss ta' Nintedanib Accord kif ipplanat fil-hin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Nintedanib Accord

M'għandekx tieqaf tiehu Nintedanib Accord mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għal din il-medicina.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Hu meħtieġ li toqgħod attent b'mod speċjali jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt il-kura b'Nintedanib Accord:

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

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

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati matul il-kura b'din il-medicina.

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

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)

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

- Thossok imdardar (nawseja)
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (iż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

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

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

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

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Pressjoni tad-demem għolja (pressjoni għolja).
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Ħakk
- Attak ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

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

- Insufficjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

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

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

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

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

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

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

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

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

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew arterja jew tiċrita f'ħajt ta' vina jew arterja (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)

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

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-gisem (iż-żaqq)
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied

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

- Fsada
- Pressjoni għolja
- Telf t'aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Uġiġħ ta' ras

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

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Raxx
- Ħakk

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

- Attakk tal-qalb
- Pankreatite
- Suffeġra, li hija kulur isfar tal-gilda u tal-abjad tal-għajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew arterja tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' vina jew arterja tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Nintedanib Accord

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnotta li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuħa jew jekk kapsula tkun miksura.

Jekk tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatament b'ħafna ilma (ara sezzjoni 3).

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Nintedanib Accord

- Is-sustanza(i) attiva(i) hi (huma) nintedanib. Kull kapsula ratba fiha nintedanib esylate ekwivalenti għal 100 mg ta' nintedanib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Kontenut tal-kapsula: Triglycerides, medium-chain, lauroyl macroglycerides, lecithin (E322) (ara sezzjoni 2)
 - Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172)
 - Linka tal-istampar: Shellac, iron oxide black (E172), ammonium hydroxide u propylene glycol (E1520)

Kif jidher Nintedanib Accord u l-kontenut tal-pakkett

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' madwar 16 mm, ta' kulur lewn il-ħawħ, opaki, ta' forma tawwalija, stampati b'“JF1” b'linka sewda li fihom sospensjoni ta' kulur minn isfar ħadrani jgħajjat sa isfar ċar.

Nintedanib Accord 100 mg kapsuli huma disponibbli f'kartuni li fihom:

- Il-folji tal-aluminium/aluminium huma disponibbli fi 30, 60 u 120 kapsula ratba (pakkett multiplu li fih 2 kartuni ta' 60 kapsula ratba 'l waħda).
- Il-folji tal-aluminium/aluminium huma disponibbli f'folji perforati inkroċjati ta' doża tal-unità ta' 30 x 1, 60 x 1 u 120 x 1 kapsula ratba (pakkett multiplu li fih 2 kartuni ta' 60 kapsula ratba 'l wieħed).

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, L-Olanda

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli rotob nintedanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tie hu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Nintedanib Accord u għalxiex jintuża

Nintedanib Accord fih is-sustanza attiva nintedanib, mediċina li tagħmel parti mill-klassi tal-hekk imsejha inibituri ta' tyrosine kinase, u jintuża għall-kura tal-fibrozi pulmonarja idjopatika (IPF), mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv u marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*) fl-adulti.

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF)

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

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

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

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)

Sklerozi sistemika (SSc, *systemic sclerosis*), magħrufa wkoll bħala skleroderma, hija marda awtoimmuni kronika rari li taffettwa t-tessut konnettiv f'ħafna partijiet tal-ġisem. SSc tikkawża fibrozi (ċikatriċi u ebusija) tal-ġilda u organi interni oħra bħall-pulmuni. Meta l-pulmuni jkunu affettwati minn fibrozi, din tissejjaħ marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*), u għalhekk il-kondizzjoni tissejjaħ SSc-ILD. Fibrozi fil-pulmuni tnaqqas il-ħila li jiġi trrasferit l-ossiġenu fin- nixxieġha tad-demm fil-ġisem, u l-kapaċità li wiehed jiehu n-nifs tinnaqqas. Nintedanib Accord jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tie hu Nintedanib Accord

Tihux Nintedanib Accord

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Nintedanib Accord,

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliewi, jew jekk kienet osservata žieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek,
- jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu medicini biex traqqaq id-demm (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjeni emboli tad-demm,
- jekk tiehu pifenedone peress li dan jista' jżid ir-riskju li jkollok dijarea, dardir, rimettar u problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi bil-qalb (pereżempju attakk tal-qalb),
- jekk kellek operazzjoni riċenti. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, il-kura tiegħek b'Nintedanib Accord normalment se titwaqqaf jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta jerga' jibda l-kura tiegħek b'din il-medicina.
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja,
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja b'mod mhux normali fil-vini u l-arterji tad-demm tal-pulmuni (pressjoni pulmonari għolja),
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.

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

Informa lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li qed tiehu din il-medicina,

- jekk ikollok id-dijarea. Il-kura tad-dijarea minn kmieni hi importanti (ara sezzjoni 4);
- jekk tirremetti jew thossok ma tiflaħx (nawseja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-gilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kukur it-te), uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbengel b'mod aktar faċli minn normal, jew thossok għajjen. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok uġiġħ sever fl-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk kellek ulċeri peptiċi jew mard divertikulari fil-passat, jew qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'medicini anti-infjammatorji (NSAIDs) (li jintużaw biex jittrattaw l-uġiġħ u n-nefha) jew sterojdi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allergiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk għandek taħlita ta' uġiġħ sever jew brim fl-istonku tiegħek, demm aħmar fl-ippurgar tiegħek jew dijarea għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn provvista ta' demm inadegwata;
- jekk thoss uġiġħ, nefha, ħmura, shana fi driegħ/riġel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demm f'waħda mill-vini tiegħek (tip ta' pajp tad-demm);
- jekk ikollok għafis jew uġiġħ fis-sider, normalment fuq in-naħa tax-xellug tal-gisem, uġiġħ fl-għonq, ix-xedaq, l-ispalla jew driegħ, taħbit mghaġġel tal-qalb, qtugħ ta' nifs, nawseja, rimettar, għaliex dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri;
- jekk ikollok tbengil, fsada, deni, għeja u konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjal ta' ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*).

Tfal u adolexxenti

Nintedanib Accord ma għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Nintedanib Accord

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

Nintedanib Accord jista' jinteraġixxi ma' ċerti mediċini oħrajn. Il-mediċini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jżidu l-livelli ta' nintedanib fid-demm, u dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4):

- mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet fungali (ketoconazole)
- mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet batterjali (erythromycin)
- mediċina li taffettwa lis-sistema immuni tiegħek (cyclosporine)

Il-mediċini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demm u għalhekk jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Nintedanib Accord:

- antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulozi (rifampicin)
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw aċċessjonijiet (carbamazepine, phenytoin)
- mediċina li ġeġja mill-ħxejjex għall-kura tad-depressjoni (St. John's Wort)

Tqala u treddigh

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

Tqala

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

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

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħorgu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdew jieħdu Nintedanib Accord, waqt li jkun qad jieħdu Nintedanib Accord u għal mill-inqas 3 xhur wara li titwaqqaf il-kura.
- Għandek tiddiskuti l-metodi l-aktar adattati ta' kontraċezzjoni għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli ta' kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qed tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.
- Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt il-kura b'Nintedanib Accord.

Treddigh

Treddax waqt il-kura b'Nintedanib Accord għax jista' jkun hemm riskju ta' ħsara lil tfal li qed jitreddgħu.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nintedanib Accord għandu ftit li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx.

Nintedanib Accord fiħ soya lecithin

Jekk inti allerġiku għas-soġja jew il-karawett, tiħux din il-mediċina (ara sezzjoni 2).

3. Kif għandek tieħu Nintedanib Accord

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

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda ta' 150 mg darbtejn kuljum (total ta' 300 mg kuljum). Hu l-kapsuli darbtejn kuljum f'intervall ta' madwar 12-il siegħa bejn wieħed u iehor fl-istess hin tal-jum, pereżempju kapsula waħda filgħodu u kapsula waħda filgħaxija. Dan jiżgura li ammont kostanti ta' nintedanib jinżamm fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem. Ibla' l-kapsuli shaħ mal-ilma u tomgħodx il-kapsuli. Hu rakkomandat li tiehu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla. Tiftaħx u tfarrakx il-kapsula (ara sezzjoni 5).

Tiħux aktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Nintedanib Accord 150 mg kuljum.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Nintedanib Accord 150 mg kuljum (ara effetti sekondarji possibbli f'sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Nintedanib Accord. M'għandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf il-kura wahdek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża rakkomandata tiegħek għal 100 mg darbtejn kuljum (total ta' 200 mg kuljum). F'dan il-każ, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal Nintedanib Accord 100 mg kapsuli għall-kura tiegħek. M'għandekx tiehu iktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Nintedanib Accord 100 mg kuljum jekk id-doża tiegħek ta' kuljum tkun tnaqqset għal 200 mg kuljum.

Jekk tiehu Nintedanib Accord aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tiehu Nintedanib Accord

Tiħux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tiehu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tiehu d-doża ta' 150 mg li jkun imiss ta' Nintedanib Accord kif ipplanat fil-hin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Nintedanib Accord

M'għandekx tieqaf tiehu Nintedanib Accord mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għal din il-medicina.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Hu meħtieġ li toqgħod attent b'mod speċjali jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt il-kura b'Nintedanib Accord:

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

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

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati matul il-kura b'din il-medicina.

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

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)

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

- Thossok imdardar (nawseja)
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (iż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali.

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

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

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

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Pressjoni tad-demm għolja (pressjoni għolja).
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Ħakk
- Attak tal-qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

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

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

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

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

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

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

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

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

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina

- Hakk
- Attakk ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

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

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew arterja jew tiċrita f'ħajt ta' vina jew arterja (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)

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

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (iż-żaqq)
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied

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

- Fsada
- Pressjoni għolja
- Telf t'aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Uġiġħ ta' ras

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

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Raxx
- Hakk

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

- Attakk tal-qalb
- Pankreatite
- Suffeġra, li hija kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew arterja tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' vina jew arterja tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Nintedanib Accord

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuħa jew jekk kapsula tkun miksura.

Jekk tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatament b'haġna ilma (ara sezzjoni 3).

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Nintedanib Accord

- Is-sustanza(i) attiva(i) hi (huma) nintedanib. Kull kapsula ratba fiha nintedanib esylate ekwivalenti għal 150 mg ta' nintedanib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: Triglycerides, medium-chain, lauroyl macrogolglycerides, lecithin (E322) (ara sezzjoni 2)
Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172)
Linka tal-istampar: Shellac, iron oxide black (E172), ammonium hydroxide u propylene glycol (E1520)

Kif jidher Nintedanib Accord u l-kontenut tal-pakkett

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' madwar 18 mm, ta' kulur kannella, opaki, ta' forma tawwalija, stampati b'"JF2" b'linka sewda li fihom sospensjoni ta' kulur minn isfar haġrani jgħajjat sa isfar ċar.

Nintedanib Accord 150 mg kapsuli huma disponibbli f'kartuni li fihom:

- Il-folji tal-aluminium/aluminium huma disponibbli fi 30 u 60 kapsula ratba.
- Il-folji tal-aluminium/aluminium huma disponibbli f'folji perforati inkroċjati ta' doża tal-unità ta' 30 x 1 u 60 x 1 kapsula ratba.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, L-Olanda

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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