

ANEKSI
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie
Nintedanib Accord 150 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie

Każda kapsułka miękka zawiera ezylan nintedanibu w ilości równoważnej 100 mg nintedanibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka 100 mg zawiera 1,2 mg lecytyny sojowej.

Nintedanib Accord 150 mg kapsułki miękkie

Każda kapsułka miękka zawiera ezylan nintedanibu w ilości równoważnej 150 mg nintedanibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka 150 mg zawiera 1,8 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka)

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie

Miękka kapsułka żelatynowa długości około 16 mm, koloru brzoskwiowego, nieprzezroczysta, o podłużnym kształcie, z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „JF1”, zawierająca zawiesinę o barwie od jaskrawo zielonkawożółtej do bładożółtej.

Nintedanib Accord 150 mg kapsułki miękkie

Miękka kapsułka żelatynowa długości około 18 mm, koloru brązowego, nieprzezroczysta, o podłużnym kształcie, z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „JF2”, zawierająca zawiesinę o barwie od jaskrawo zielonkawożółtej do bładożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nintedanib Accord jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF).

Produkt leczniczy Nintedanib Accord jest również wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) o fenotypie postępującym (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Nintedanib Accord jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*, SSc-ILD).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w zakresie leczenia chorób, w których produkt leczniczy Nintedanib Accord jest zatwierdzony.

Dawkowanie

Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach. Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę.

W razie pominięcia dawki należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. W razie pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dawki dodatkowej. Nie stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 300 mg.

Dostosowanie dawki

Leczenie działań niepożądanych produktu leczniczego Nintedanib Accord, oprócz stosownego leczenia objawowego (patrz punkty 4.4 i 4.8) może obejmować zmniejszenie dawki i okresowe przerwanie podawania leku do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia. Leczenie produktem leczniczym Nintedanib Accord można wznowić w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę) lub zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę). Jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Nintedanib Accord.

Jeżeli biegunka, nudności i/lub wymioty utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia objawowego (w tym leczenia przeciwwymiotnego) konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie można wznowić stosując mniejszą dawkę (100 mg dwa razy na dobę) lub pełną dawkę (150 mg dwa razy na dobę). W razie utrzymującej się ciężkiej biegunki, nudności i/lub wymiotów pomimo leczenia objawowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Nintedanib Accord (patrz punkt 4.4).

W razie przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) do poziomu > 3 razy górna granica normy (GGN), po powrocie aktywności aminotransferaz do wartości wyjściowych leczenie produktem leczniczym Nintedanib Accord można ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę), którą następnie można zwiększyć do pełnej dawki (150 mg dwa razy na dobę) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nintedanib Accord u osób w wieku 0–18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma konieczności dostosowania dawki *a priori* na podstawie wieku pacjenta. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat zachodzi większe prawdopodobieństwo konieczności zmniejszenia dawki w celu opanowania działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Zaburzenie czynności wątroby

Zalecana dawka nintedanibu u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) to 100 mg dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin. W razie działań niepożądanych

u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nintedanibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby B i C w skali Child-Pugh. Nie zaleca się leczenia nintedanibem pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nintedanib Accord jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich żuć. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Cięża (patrz punkt 4.6).
- Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia żołądka i jelit

Biegunka

W badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym ze strony żołądka i jelit (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów działanie niepożądane miało nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowało w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano poważne przypadki biegunki prowadzące do odwodnienia i zaburzeń gospodarki elektrolitowej. Pacjentów należy leczyć bezpośrednio po wystąpieniu pierwszych objawów, stosując odpowiednie nawodnienie i przeciwbiegunkowe produkty lecznicze, np. loperamid; może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie nintedanibem można wznowić w zmniejszonej (100 mg dwa razy na dobę) lub pełnej (150 mg dwa razy na dobę) dawce. W razie uporczywej ciężkiej biegunki, utrzymującej się pomimo leczenia objawowego, leczenie nintedanibem należy zakończyć.

Nudności i wymioty

Nudności i wymioty były często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów z nudnościami i wymiotami zdarzenie to miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. W badaniach klinicznych nudności prowadziły do zakończenia stosowania nintedanibu u nie więcej niż 2,1% pacjentów, a wymioty prowadziły do zakończenia stosowania nintedanibu u nie więcej niż 1,4% pacjentów.

W razie utrzymywania się objawów pomimo odpowiedniego leczenia wspomagającego (w tym stosowania leków przeciwwymiotnych) konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie można wznowić w zmniejszonej (100 mg dwa razy na dobę) lub pełnej (150 mg dwa razy na dobę) dawce. W razie uporczywych ciężkich objawów leczenie nintedanibem należy zakończyć.

Czynność wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nintedanibu u pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się leczenia nintedanibem takich pacjentów (patrz punkt 4.2). Z powodu zwiększonej ekspozycji ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh). Pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) należy leczyć, stosując zmniejszone dawki nintedanibu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Podczas leczenia nintedanibem obserwowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby, w tym ciężkie uszkodzenia wątroby zakończone zgonem. Większość zdarzeń dotyczących wątroby występuje w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Z tego powodu należy oznaczać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz w pierwszym miesiącu leczenia nintedanibem. Następnie w trakcie dwóch kolejnych miesięcy leczenia pacjentów należy monitorować w regularnych odstępach czasu i później okresowo (np. przy każdej wizycie pacjenta) lub gdy jest to wskazane klinicznie.

W większości przypadków zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej (ALP), gamma-glutamylotransferazy (GGT), patrz punkt 4.8) i podwyższenie stężenia bilirubiny było odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania produktu leczniczego. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz (AspAT lub AlAT) 3 razy powyżej GGN zaleca się zmniejszenie dawki nintedanibu lub przerwanie leczenia nim oraz uważne monitorowanie pacjenta. Po powrocie aktywności aminotransferaz do wartości wyjściowych leczenie nintedanibem można wznowić w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę) lub ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę), którą następnie można zwiększyć do pełnej (patrz punkt 4.2). Jeśli podwyższenie wyników badania wątroby jest związane z podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby, np. żółtaczką, leczenie nintedanibem należy na stałe zakończyć. Należy ocenić inne przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

U pacjentów z małą masą ciała (< 65 kg), u pacjentów rasy żółtej i u kobiet występuje wyższe ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Ekspozycja na nintedanib zwiększa się liniowo z wiekiem pacjentów, który również stanowi czynnik ryzyka zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 5.2). Zaleca się staranną obserwację pacjentów, u których występują te czynniki ryzyka.

Czynność nerek

U pacjentów stosujących nintedanib zgłaszano przypadki zaburzenia czynności/niewydolności nerek, niekiedy zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia nintedanibem pacjentów należy monitorować, zwracając szczególną uwagę na pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zaburzeń czynności / niewydolności nerek. W przypadku zaburzenia czynności /niewydolności nerek należy rozważyć modyfikację leczenia (patrz punkt 4.2 Dostosowanie dawki).

Krwawienia

Zahamowanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. Pacjenci ze znanym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z wrodzoną predyspozycją do krwawień i otrzymujący leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce nie byli włączani do badań klinicznych. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki niezbyt poważnych oraz poważnych krwawień, z których niektóre zakończyły się zgonem (dotyczące zarówno pacjentów stosujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze lub inne produkty lecznicze mogące powodować krwawienie, jak i niestosujących takich leków). Dlatego takich pacjentów należy leczyć nintedanibem tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego lub udarem. W badaniach klinicznych tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłaszano niezbyt często (2,5% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 0,7% w grupie otrzymującej placebo, w badaniach INPULSIS; 0,9% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 0,9% w grupie otrzymującej placebo, w badaniu INBUILD; 0,7% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 0,7% w grupie otrzymującej placebo, w badaniu SENSCIS). W badaniach INPULSIS zawały mięśnia sercowego występowały u wyższego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej nintedanib (1,6%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,5%), podczas gdy działania niepożądane odzwierciedlające chorobę niedokrwinną serca miały podobną częstość w grupie otrzymującej nintedanib i grupie otrzymującej placebo. W badaniu INBUILD zawał mięśnia sercowego obserwowano z niewielką częstością: 0,9% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 0,9% w grupie otrzymującej placebo. W badaniu

SENSCIS zawał mięśnia sercowego obserwowano z niewielką częstością w grupie otrzymującej placebo (0,7%) i nie obserwowano go w grupie otrzymującej nintedanib. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym z rozpoznaną chorobą wieńcową. Należy rozważyć przerwanie leczenia pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i/lub rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania nintedanibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych nintedanibem. Ze względu na mechanizm działania nintedanibu pacjenci mogą być bardziej narażeni na zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Perforacja przewodu pokarmowego i niedokrwienne zapalenie okrężnicy

W badaniach klinicznych częstość perforacji wynosiła do 0,3% w obydwu grupach leczenia. Ze względu na mechanizm działania nintedanibu pacjenci mogą być bardziej narażeni na perforacje przewodu pokarmowego. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego oraz przypadki niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, z których niektóre zakończyły się zgonem. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, z owrzodzeniem trawiennym, chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie lub otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy lub NLPZ. W związku z tym leczenie nintedanibem można rozpocząć co najmniej 4 tygodnie po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego lub niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, należy całkowicie zaprzestać leczenia nintedanibem.

W wyjątkowych sytuacjach stosowanie nintedanibu można rozpocząć ponownie po całkowitym ustąpieniu niedokrwiennego zapalenia okrężnicy oraz dokładnej ocenie stanu pacjenta i innych czynników ryzyka.

Białkomocz w przedziale wartości nerczycowych i mikroangiopatia zakrzepowa

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano bardzo nieliczne przypadki białkomoczu w przedziale wartości nerczycowych, z zaburzeniami lub bez zaburzeń czynności nerek. Wyniki badań histologicznych w pojedynczych przypadkach były charakterystyczne dla mikroangiopatii kłębuszkowej z zakrzepami nerkowymi lub bez zakrzepów nerkowych. Po przerwaniu stosowania nintedanibu obserwowano ustąpienie objawów. W niektórych przypadkach utrzymywał się resztkowy białkomocz. U pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zespołu nerczycowego należy rozważyć przerwanie leczenia.

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF wiązało się z występowaniem mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA), w tym z bardzo małą liczbą przypadków zgłaszanych dla nintedanibu. Jeśli u pacjenta otrzymującego nintedanib wyniki badań laboratoryjnych lub klinicznych wskazują na TMA, leczenie nintedanibem należy przerwać i przeprowadzić szczegółową ocenę w kierunku TMA.

Nadciśnienie

Podawanie nintedanibu może powodować podwyższenie ciśnienia krwi. Należy mierzyć ciśnienie krwi okresowo i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Nadciśnienie płucne

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania nintedanibu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym. Z badań INBUILD i SENSCIS wykluczono pacjentów z istotnym nadciśnieniem płucnym (wskaźnik sercowy ≤ 2 L/min/m² lub pozajelitowe stosowanie epoprostenolu/treprostynilu, lub istotna niewydolność prawej komory serca). Nintedanibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim

nadciśnieniem płucnym. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem płucnym zaleca się ściśle monitorowanie.

Powikłanie gojenia ran

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano zwiększonej częstości przypadków zaburzonego gojenia ran. Nintedanib, z uwagi na swój mechanizm działania, może zaburzać gojenie ran. Nie przeprowadzono badania mającego na celu ocenę wpływu nintedanibu na gojenie się ran, dlatego leczenie nintedanibem należy rozpocząć – lub wznowić po przerwaniu leczenia na czas operacji – w oparciu o kliniczną ocenę prawidłowego gojenia się rany.

Jednoczesne podawanie z pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem z pirfenidonem badano w dedykowanym badaniu farmakokinetycznym z udziałem pacjentów z IPF. Biorąc pod uwagę wyniki tego badania, nie ma dowodów na istnienie istotnej międzylekowej interakcji farmakokinetycznej między nintedanibem a pirfenidonem w przypadku podawania ich w skojarzeniu (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę podobne profile bezpieczeństwa obydwu produktów leczniczych, można spodziewać się działań niepożądanych wynikających z działania addytywnego, w tym zdarzeń niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i wątroby. Nie określono bilansu korzyści i ryzyka jednoczesnego stosowania nintedanibu i pirfenidonu.

Wpływ na odstęp QT

W programie badań klinicznych nie stwierdzono dowodów na wydłużenie odstępu QT po podaniu nintedanibu (punkt 5.1). Ponieważ wiadomo, że inne inhibitory kinaz tyrozynowych wpływają na wartość QT, należy zachować ostrożność podczas podawania nintedanibu pacjentom, u których może dojść do wydłużenia odstępu QTc.

Reakcja alergiczna

U osób z alergią na soję produkty spożywcze zawierające soję mogą powodować reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne. Pacjenci ze znaną alergią na orzechy ziemne są w większym stopniu narażeni na nasilone reakcje po spożyciu produktów zawierających soję.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glikoproteina P (P-gp)

Nintedanib jest substratem P-gp (patrz punkt 5.2). W badaniu interakcji między lekami równoczesne podawanie nintedanibu z silnym inhibitorem P-gp – ketokonazolem – zwiększało ekspozycję na nintedanib 1,61 raza w oparciu o AUC i 1,83 raza w oparciu o C_{maks} . W badaniu interakcji z silnym induktorem P-gp – ryfampicyną – ekspozycja na nintedanib była zmniejszona do 50,3% w oparciu o AUC i do 60,3% w oparciu o C_{maks} podczas jednoczesnego podawania z ryfampicyną, w porównaniu z podawaniem samego nintedanibu. Silne inhibitory P-gp (np. ketokonazol, erytromycyna lub cyklosporyna) podawane jednocześnie z nintedanibem mogą zwiększyć ekspozycję na nintedanib. W takich przypadkach należy dokładnie obserwować u pacjentów tolerancję nintedanibu. Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia stosowania nintedanibu (patrz punkt 4.2).

Silne induktory P-gp (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na nintedanib. Należy rozważyć wybór alternatywnego produktu leczniczego do jednoczesnego stosowania, który nie wykazywałby działania indukującego P-gp lub wykazywałby takie działanie w minimalnym stopniu.

Enzymy układu cytochromu (CYP)

Nintedanib tylko w niewielkim stopniu metabolizowany jest przez enzymy CYP. W badaniach nieklinicznych nintedanib i jego metabolity, wolna reszta kwasowa BIBF 1202 i jej glukuronian nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP (patrz punkt 5.2). W związku z tym uważa się, że prawdopodobieństwo interakcji nintedanibu z innymi lekami związanymi z metabolizmem CYP jest niewielkie.

Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne podawanie nintedanibu z doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wpływało w znaczącym stopniu na farmakokinetykę doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne podawanie nintedanibu z bozentanem nie wpływało na farmakokinetykę nintedanibu (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja

Nintedanib może powodować uszkodzenie płodu u ludzi (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas leczenia nintedanibem i stosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas rozpoczynania leczenia, w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki nintedanibu. Nintedanib nie miał znaczącego wpływu na ekspozycję na etynyloestradiol i lewonorgestrel w osoczu (patrz punkt 5.2). Wymioty i (lub) biegunka lub inne zaburzenia wpływające na wchłanianie mogą zmniejszać skuteczność doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Kobietom przyjmującym doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, u których występują tego typu zaburzenia, należy zalecić stosowanie alternatywnej wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania nintedanibu u kobiet w ciąży, jednak badania niekliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ tej substancji czynnej na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ nintedanib może spowodować uszkodzenia płodów także u ludzi, nie może być stosowany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3), a przed rozpoczęciem leczenia nintedanibem oraz w jego trakcie należy wykonywać testy ciążowe zgodnie z potrzebami.

Pacjentki powinny być poinformowane o konieczności zgłoszenia swojemu lekarzowi lub farmaceucie ewentualnego zajścia w ciążę podczas leczenia nintedanibem.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia nintedanibem, należy je przerwać i poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania nintedanibu i jego metabolitów do mleka ludzkiego. Badania niekliniczne wykazały, że niewielkie ilości nintedanibu i jego metabolitów ($\leq 0,5\%$ podanej dawki) przenikają do mleka karmiących szczuryc. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia nintedanibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Wyniki badań nieklinicznych nie wskazują na zaburzenie płodności samców (patrz punkt 5.3). Badania toksyczności przedłużonej i przewlekłej nie przyniosły dowodów świadczących o zaburzeniu płodności samic szczurów przy poziomie ekspozycji ogólnoustrojowej porównywalnym z maksymalną zalecaną dawką u ludzi (MRHD), wynoszącą 150 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nintedanib Accord wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w trakcie prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn podczas leczenia produktem leczniczym Nintedanib Accord.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych i w okresie po dopuszczeniu do obrotu najczęściej zgłaszane działania

niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu obejmowały biegunkę, nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Postępowanie w razie wybranych działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera podsumowanie działań niepożądanych leków wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania

Częstość występowania			
Klasyfikacja układów i narządów – preferowany termin	Idiopatyczne włóknienie płuc	Inne przewlekle, przebiegające z włóknieniem ILD o fenotypie postępującym	Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Często
Odwodnienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia serca			
Zawał mięśnia sercowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe			
Krwawienie (patrz punkt 4.4)	Często	Często	Często
Nadciśnienie	Niezbyt często	Często	Często
Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Bóle brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wymioty	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana
Zapalenie okrężnicy	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Polekowe uszkodzenie wątroby	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)	Często	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności aminotrans- ferazy asparaginowej (AspAT)	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności gamma- glutamylotransferazy (GGT)	Często	Często	Często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP)	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka	Często	Często	Niezbyt często

Swiąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Łysienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Niezbyt często
Białkomocz	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Często	Często	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka

W badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) biegunka była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem dotyczącym żołądka i jelit. U większości pacjentów zdarzenie to miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ponad dwie trzecie pacjentów, u których wystąpiła biegunka, zgłosiło jej wystąpienie po raz pierwszy w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. U większości pacjentów zdarzenia te leczono lekami przeciwbiegunkowymi, zmniejszeniem dawki lub tymczasowym przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4). Tabela 2 zawiera zestawienie zgłoszonych zdarzeń biegunki w badaniach klinicznych.

Tabela 2: Biegunka w badaniach klinicznych w ciągu 52 tygodni

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Biegunka	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Ciężka biegunka	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Biegunka prowadząca do zmniejszenia dawki nintedanibu	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Biegunka prowadząca do przerwania leczenia nintedanibem	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach INPULSIS zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4) zgłaszano u 13,6% pacjentów leczonych nintedanibem, w porównaniu z 2,6% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu INBUILD zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano u 22,6% pacjentów leczonych nintedanibem, w porównaniu z 5,7% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu SENSCIS zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano u 13,2% pacjentów leczonych nintedanibem, w porównaniu z 3,1% pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych było odwracalne i nie wiązało się z klinicznymi objawami choroby wątroby. Dalsze informacje na temat szczególnych populacji pacjentów, zalecanych sposobów postępowania i schematów dostosowania dawki w przypadku biegunki i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podano dodatkowo odpowiednio w punktach 4.4 i 4.2.

Krwawienie

W badaniach klinicznych częstość występowania krwawienia była nieznacznie większa u pacjentów leczonych nintedanibem lub porównywalna między ramionami leczenia (10,3% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 7,8% w grupie otrzymującej placebo, w badaniach INPULSIS; 11,1% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 12,7% w grupie otrzymującej placebo, w badaniu INBUILD; 11,1% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 8,3% w grupie otrzymującej placebo, w badaniu SENSCIS). Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem w postaci krwawienia było krwawienie z nosa o nasileniu innym niż ciężkie. Ciężkie zdarzenia w postaci krwawienia występowały z niewielką częstością w 2 grupach leczenia (1,3% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 1,4% w grupie otrzymującej placebo, w badaniach INPULSIS; 0,9% w grupie

otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 1,5% w grupie otrzymującej placebo, w badaniu INBUILD; 1,4% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 0,7% w grupie otrzymującej placebo, w badaniu SENSCIS).

Zdarzenia w postaci krwawienia w okresie po dopuszczeniu do obrotu dotyczyły między innymi układu pokarmowego, oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego, przy czym najczęściej dotyczyły układu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Białkomocz

W badaniach klinicznych częstość występowania białkomoczu była niewielka i porównywalna między ramionami leczenia (0,8% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 0,5% w grupie otrzymującej placebo, w badaniach INPULSIS; 1,5% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 1,8% w grupie otrzymującej placebo, w badaniu INBUILD; 1,0% w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 0,0% w grupie otrzymującej placebo, w badaniu SENSCIS). W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków zespołu nerczycowego. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono bardzo nieliczne przypadki białkomoczu w przedziale wartości nerczycowych z zaburzeniami lub bez zaburzeń czynności nerek. Wyniki badań histologicznych w pojedynczych przypadkach były charakterystyczne dla mikroangiopatii kłębuszkowej z zakrzepami nerkowymi lub bez zakrzepów nerkowych. Po przerwaniu stosowania nintedanibu obserwowano ustąpienie objawów. W niektórych przypadkach utrzymywał się resztkowy białkomocz. U pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zespołu nerczycowego należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum ani sposobu leczenia przedawkowania nintedanibu. U dwóch pacjentów w programie onkologicznym doszło do przedawkowania wynoszącego maksymalnie 600 mg dwa razy na dobę przez maksymalnie osiem dni. Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa nintedanibu, tzn. obejmowały zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i objawy ze strony przewodu pokarmowego. Te działania niepożądane ustąpiły u obu pacjentów. W badaniach INPULSIS jeden pacjent przypadkowo otrzymywał dawkę 600 mg na dobę przez ogółem 21 dni. Wystąpiło inne niż poważne zdarzenie niepożądane (zapalenie nosa i gardła), które ustąpiło w okresie przyjmowania nieprawidłowej dawki, bez pojawienia się innych zgłoszonych zdarzeń. W razie przedawkowania należy przerwać podawanie nintedanibu i wdrożyć odpowiednie do sytuacji klinicznej leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX09

Mechanizm działania

Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) α i β , receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR) 1–3 i VEGFR 1–3. Dodatkowo nintedanib hamuje białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn), protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src) i kinazy receptora czynnika 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF1R). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozyntrifosforanów (ATP) tych kinaz i

blokuje kaskady przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które, jak wykazano, odgrywają rolę w patogenezie włóknienia tkanki w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* z użyciem komórek ludzkich wykazano, że nintedanib hamuje procesy, które przypuszczalnie biorą udział w inicjowaniu patogenezы włóknienia, uwalnianiu mediatorów profibrotycznych z komórek monocytarnych krwi obwodowej i polaryzacji makrofagów do alternatywnie aktywowanych makrofagów. Wykazano, że nintedanib hamuje podstawowe procesy włóknienia narządów, proliferację i migrację fibroblastów oraz transformację do aktywnego fenotypu miofibroblastów i wydzielanie macierzy pozakomórkowej. W badaniach na zwierzętach z wykorzystaniem wielu modeli IPF, twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis*, SSc) / SSc-ILD, choroby śródmiąższowej płuc związanej z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS-ILD) i włóknienia innych narządów nintedanib wykazywał działanie przeciwzapalne i przeciwfibrotyczne na płuca, skórę, serce, nerki i wątrobę. Nintedanib wykazywał też działanie na naczynia. Zmniejszał apoptozę komórek śródbłonna mikronaczyń skórnych i osłabiał przebudowę naczyń płuca, zmniejszając proliferację naczyniowych komórek mięśni gładkich, grubość ścian naczyń krwionośnych płuca i odsetek niedrożnych naczyń krwionośnych płuca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

Skuteczność kliniczną nintedanibu badano u pacjentów z IPF w dwóch kontrolowanych placebo badaniach fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, o identycznym przebiegu (INPULSIS-1 (1199.32) i INPULSIS-2 (1199.34)). Z badań wykluczono pacjentów o początkowej wartości FVC < 50% wartości należnej lub zdolności dyfuzyjnej gazów w płucach (DLCO, skorygowanej dla hemoglobiny) < 30% wartości oczekiwanej w punkcie początkowym. Pacjenci byli losowo przydzielani w proporcji 3:2 do grup leczonych nintedanibem w dawce 150 mg lub placebo dwa razy na dobę przez 52 tygodnie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (FVC). Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w odniesieniu do całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRO (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) po upływie 52 tygodni i czas do pierwszego ostrego zaostrzenia IPF.

Roczny wskaźnik spadku FVC

Roczny wskaźnik spadku FVC (w ml) był znacząco mniejszy u pacjentów otrzymujących nintedanib niż u pacjentów otrzymujących placebo. Efekt leczenia był spójny w obu badaniach. W tabeli 3 przedstawiono indywidualne i zbiorcze wyniki badań.

Tabela 3: Roczny wskaźnik spadku FVC (ml) w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

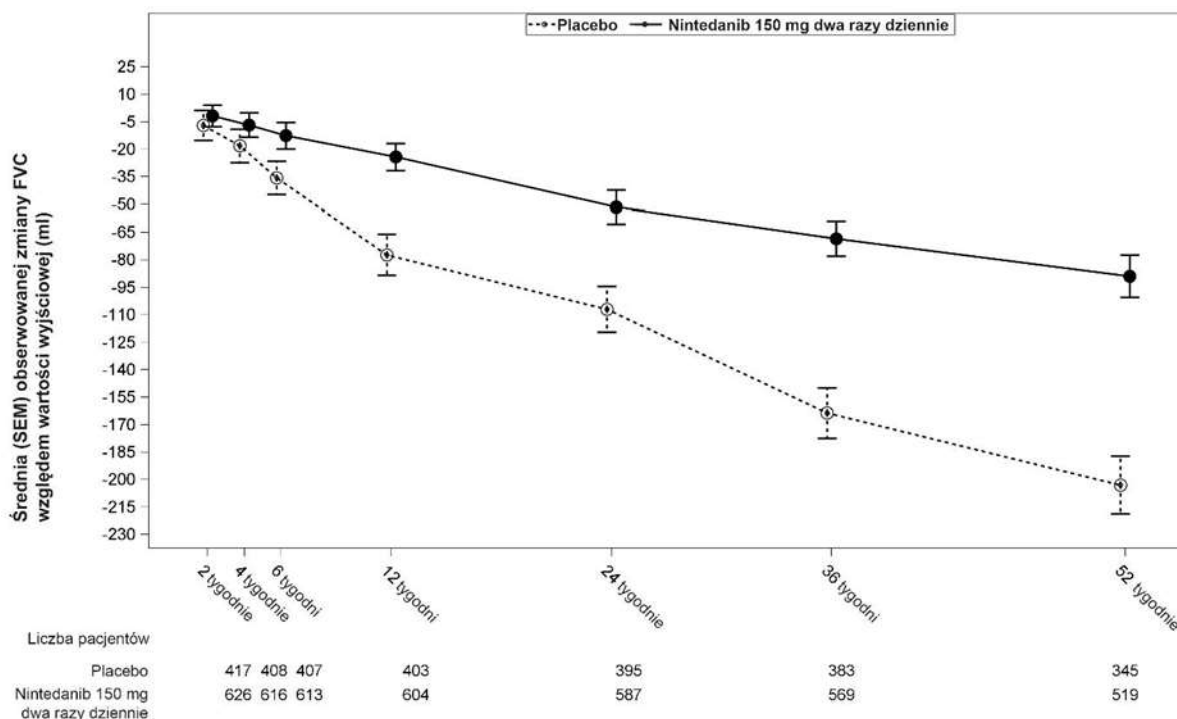
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba nalizowanych pacjentów	204	309	219	329	423	638
Wskaźnik ¹ (SE) spadku w ciągu 52 tygodni	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Porównanie z placebo						
Różnica ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
Wartość <i>p</i>		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

¹ Szacunkowa wartość oparta na modelu regresji dla efektów losowych.
CI: przedział ufności

W analizie czułości, w której przyjęto, że u pacjentów z brakującymi danymi w tygodniu 52. spadek FVC po ostatniej zaobserwowanej wartości byłby taki sam, jak u wszystkich pacjentów otrzymujących placebo, skorygowana różnica w rocznym wskaźniku spadku między nintedanibem a placebo wyniosła 113,9 ml/rok (95% CI 69,2, 158,5) w badaniu INPULSIS-1 oraz 83,3 ml/rok (95% CI 37,6, 129,0) w badaniu INPULSIS-2.

Ocenę zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w czasie w obydwu grupach leczenia na podstawie analizy zbiorczej danych z badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 przedstawiono na rycinie 1.

Rycina 1 Średnia (SEM) zaobserwowana zmiana FVC z stosunku do wartości wyjściowej (ml) w czasie – zbiorcze dane z badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2



bid = dwa razy na dobę

Analiza pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC

W obu badaniach INPULSIS odsetek pacjentów, u których wykazano odpowiedź w zakresie FVC, zdefiniowanych jako pacjenci z bezwzględnym przewidywanym zmniejszeniem procentowym FVC nieprzekraczającym 5% (próg wskazujący na wzrastające zagrożenie śmiertelnością w IPF) był znacząco wyższy w grupie otrzymującej nintedanib w porównaniu z placebo. Podobne wyniki obserwowano w analizach z zastosowaniem konserwatywnego progu 10%. Indywidualne i zbiorcze wyniki badań przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Odsetek pacjentów, u których po 52 tygodniach nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

	INPULSIS-1	INPULSIS-2	INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo
--	------------	------------	----------------------------------

	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	204	309	219	329	423	638
Próg 5%						
Liczba (odsetek) pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Porównanie z placebo						
Iloraz szans		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
Wartość p^2		0,0010		0,0011		< 0,0001
Próg 10%						
Liczba (odsetek) pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Porównanie z placebo						
Iloraz szans		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
Wartość p^2		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacjenci, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, to pacjenci, u których nie wystąpiło bezwzględne zmniejszenie wynoszące więcej niż 5% lub więcej niż 10% należnego FVC %, w zależności od progu i przy ocenie FVC po 52 tygodniach.

² Na podstawie regresji logistycznej.

Czas do progresji ($\geq 10\%$ bezwzględnego spadku wobec wartości należnej FVC% lub zgon)

W obu badaniach INPULSIS ryzyko progresji było w sposób istotny statystycznie obniżone dla pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo. W analizie zbiorczej wartość HR wyniosła 0,60, wskazując na 40% obniżenie ryzyka progresji dla pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo.

Tabela 5: Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów z $\geq 10\%$ bezwzględnego spadku wobec wartości należnej FVC% lub zmarłych w ciągu 52 tygodni oraz czas do wystąpienia progresji w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba zagrożonych	204	309	219	329	423	638
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Porównanie z placebo ¹						
Wartość p^2		0,0001		0,0054		< 0,0001
Współczynnik ryzyka ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

¹ Na podstawie danych zgromadzonych do 372 dni (52 tygodnie + margines 7 dni)

² Na podstawie testu logarytmicznego rang

³ Na podstawie modelu regresji Coxa

Zmiana ogólnej punktacji SGRO po 52 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowych

W zbiorczej analizie danych z badań INPULSIS punktacja w kwestionariuszu SGRQ w punkcie początkowym wynosiła 39,51 w grupie otrzymującej nintedanib i 39,58 w grupie otrzymującej placebo. Szacowana średnia zmiana ogólnej punktacji SGRO w stosunku do wartości wyjściowych do tygodnia 52 była mniejsza w grupie otrzymującej nintedanib (3,53) niż w grupie otrzymującej placebo (4,96), przy różnicy między grupami leczenia wynoszącej -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; $p = 0,0923$). Ogółem wpływ nintedanibu na jakość życia związaną ze zdrowiem mierzona za pomocą ogólnej punktacji SGRO jest niewielki, co wskazuje na mniejsze pogorszenie niż w przypadku placebo.

Czas do pierwszego nagłego zaostrzenia IPF

W analizie zbiorczej badań INPULSIS niższe liczbowo ryzyko pierwszego ostrego zaostrzenia obserwowano w przypadku pacjentów otrzymujących nintedanib w porównaniu z placebo. Indywidualne i zbiorcze wyniki badań przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6: Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ostrym zaostrzeniem IPF w ciągu 52 tygodni i czas do pierwszego zaostrzenia – analiza oparta na zgłoszeniach zdarzeń przez badaczy w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba zagrożonych	204	309	219	329	423	638
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porównanie z placebo ¹						
Wartość p^2		0,6728		0,0050		0,0823
Współczynnik ryzyka ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

¹ Na podstawie danych zgromadzonych do 372 dni (52 tygodnie + margines 7 dni)

² Na podstawie testu logarytmicznego rang

³ Na podstawie modelu regresji Coxa

W określonej wcześniej analizie czułości odsetek pacjentów z co najmniej 1 zaostrzeniem potwierdzonym przez komisję, które wystąpiło w ciągu 52 tygodni był niższy w grupie otrzymującej nintedanib (1,9% pacjentów) niż w grupie otrzymującej placebo (5,7% pacjentów). Analiza czasu do wystąpienia zdarzeń w postaci potwierdzonych przez komisję zaostrzeń z użyciem zbiorczych danych dała hazard względny (HR) wynoszący 0,32 (95% CI: 0,16, 0,65; $p = 0,0010$).

Analiza przeżycia

W określonej wcześniej analizie zbiorczej danych dotyczących przeżycia w badaniach INPULSIS całkowita śmiertelność w ciągu 52 tygodni była niższa w grupie otrzymującej nintedanib (5,5% pacjentów) niż w grupie otrzymującej placebo (7,8% pacjentów). Analiza czasu do zgonu dała HR wynoszący 0,70 (95% CI: 0,43, 1,12; $p = 0,1399$). Wyniki dotyczące wszystkich punktów końcowych dotyczących przeżycia (jak śmiertelność w trakcie leczenia i śmiertelność z powodu chorób układu oddechowego) wykazały spójną różnicę liczbową na korzyść nintedanibu.

Tabela 7: Śmiertelność z dowolnych przyczyn po 52 tygodniach w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba zagrożonych	204	309	219	329	423	638

Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Porównanie z placebo ¹						
Wartość p^2		0,2880		0,2995		0,1399
Współczynnik ryzyka ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

¹ Na podstawie danych zgromadzonych do 372 dni (52 tygodnie + margines 7 dni)

² Na podstawie testu logarytmicznego rang

³ Na podstawie modelu regresji Coxa

Długotrwałe leczenie nintedanibem u pacjentów z IPF (INPULSIS-ON)

W kontynuacyjnym badaniu nintedanibu, prowadzonym metodą otwartej próby, wzięło udział 734 pacjentów z IPF. Pacjenci, którzy ukończyli 52-tygodniowy okres leczenia w badaniu INPULSIS, otrzymywali leczenie nintedanibem, metodą otwartej próby, w badaniu kontynuacyjnym INPULSIS-ON. Mediana czasu ekspozycji u pacjentów leczonych nintedanibem zarówno w badaniu INPULSIS, jak i INPULSIS-ON wynosiła 44,7 miesiąca (zakres 11,9–68,3). Eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały roczny wskaźnik spadku FVC przez okres 192 tygodni, który wynosił -135,1 (5,8) ml/rok u wszystkich leczonych pacjentów i był spójny z rocznym wskaźnikiem spadku FVC u pacjentów leczonych nintedanibem w badaniach fazy III INPULSIS (-113,6 ml na rok). Profil zdarzeń niepożądanych dla nintedanibu w badaniu INPULSIS-ON był zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych w badaniach fazy III INPULSIS.

Pacjenci z IPF z zaawansowanymi zaburzeniami czynności płuc (INSTAGE)

Badanie INSTAGE było 24-tygodniowym, wielośrodkowym, wielonarodowym, prospektywnym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych badaniem klinicznym z udziałem pacjentów z IPF z zaawansowanymi zaburzeniami czynności płuc (DLCO \leq 35% wartości należytnej). Stu trzydziestu sześciu (136) pacjentów było leczonych nintedanibem w monoterapii. Wynik dotyczący pierwszorzędnego punktu końcowego wykazał zmniejszenie łącznej punktacji uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ o -0,77 jednostek w 12. tygodniu, w oparciu o skorygowaną średnią zmianę od punktu początkowego. Porównanie *post hoc* wykazało, że spadek FVC u tych pacjentów był spójny ze spadkiem FVC u pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą i leczonych nintedanibem w badaniach fazy III INPULSIS. Profil bezpieczeństwa stosowania i tolerancji nintedanibu u pacjentów z IPF z zaawansowanymi zaburzeniami czynności płuc był zgodny z profilem obserwowanym w badaniach fazy III INPULSIS.

Dodatkowe dane pochodzące z badania INJOURNEY fazy IV, w którym stosowano nintedanib 150 mg dwa razy na dobę łącznie z pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem i pirfenidonem badano w eksploracyjnym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją, porównującym stosowanie nintedanibu w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z pirfenidonem (dawka zwiększana do 801 mg trzy razy na dobę) i samego nintedanibu w dawce 150 mg dwa razy na dobę u 105 randomizowanych pacjentów przez 12 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego od początku badania do 12. tygodnia. Zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego występowały często i były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa każdego z leków. U pacjentów leczonych nintedanibem jednocześnie z pirfenidonem, w porównaniu z samym nintedanibem, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były biegunka, nudności i wymioty. Średnia (SE) bezwzględna zmiana od wartości wyjściowych FVC w 12. tygodniu wyniosła -13,3 (17,4) ml u pacjentów leczonych nintedanibem łącznie z pirfenidonem (n = 48) w porównaniu z -40,9 (31,4) ml u pacjentów leczonych samym nintedanibem (n = 44).

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Skuteczność kliniczną nintedanibu badano u pacjentów z innymi przewlekłymiILD przebiegającymi z włóknieniem o fenotypie postępującym w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (INBUILD). Pacjenci z IPF byli

wykluczeni. Pacjentów z klinicznym rozpoznaniem przewlekłejILD przebiegającej z włóknieniem włączano, jeśli występowało u nich istotne włóknienie (cechy włóknienia zajmujące powyżej 10%) w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computed tomography*, HRCT) oraz kliniczne objawy przedmiotowe progresji (zdefiniowane jako spadek FVC $\geq 10\%$, spadek FVC $\geq 5\%$ i $< 10\%$ z nasileniem się objawów lub pogorszeniem wyników badań obrazowych lub z nasileniem się objawów i pogorszeniem wyników badań obrazowych w okresie 24 miesięcy przed przesiewem). Pacjenci musieli mieć wartość FVC większą niż lub równą 45% wartości należytnej, a wartość DLCO musiała mieścić się w zakresie od 30% do mniej niż 80% wartości należytnej. U pacjentów musiała występować progresja mimo leczenia uznawanego za odpowiednie w praktyce klinicznej dla danejILD.

W sumie 663 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do otrzymywania nintedanibu 150 mg dwa razy na dobę lub dopasowanego placebo przez co najmniej 52 tygodnie. Mediana ekspozycji na nintedanib przez cały okres badania wynosiła 17,4 miesiąca, a średnia ekspozycja na nintedanib przez cały okres badania wynosiła 15,6 miesiąca. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o obrazy włóknienia w badaniu HRCT zgodnie z oceną głównych recenzentów. Zrandomizowano 412 pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*, UIP), oraz 251 pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano inne obrazy włóknienia. W badaniu zdefiniowano 2 równorzędne populacje do analiz: wszyscy pacjenci (populacja całkowita) oraz pacjenci, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP. Pacjenci, u których w badaniu HRCT rozpoznano inne obrazy włóknienia, stanowili populację „dodatkową”.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) (w ml) w ciągu 52 tygodni. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi były bezwzględna zmiana od punktu początkowego w łącznej punktacji w skróconym kwestionariuszu *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* (K-BILD) po upływie 52 tygodni, czas do pierwszego ostrego zaostrzeniaILD lub zgon w ciągu 52 tygodni oraz czas do zgonu w ciągu 52 tygodni.

Średni wiek pacjentów [odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*, SD, min-maks)] wynosił 65,8 (9,8; 27–87) lat, a średni odsetek wartości należytnej FVC 69,0% (15,6; 42–137). Zasadnicze kliniczne rozpoznaniaILD w grupach reprezentowanych w badaniu obejmowały alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (26,1%), autoimmunologiczneILD (25,6%), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (18,9%), nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (17,2%) oraz inneILD (12,2%).

Badanie INBUILD nie miało na celu ani nie miało mocy statystycznej, aby dostarczyć dowodów na korzyść wynikającą ze stosowania nintedanibu w określonych podgrupach diagnostycznych. Wykazano spójne efekty w podgrupach na podstawie rozpoznańILD. Doświadczenie dotyczące nintedanibu w bardzo rzadkich postępujących śródmiąższowych chorobach płuc przebiegających z włóknieniem jest ograniczone.

Roczny wskaźnik spadku FVC

Roczny wskaźnik spadku FVC (w ml) w ciągu 52 tygodni był istotnie mniejszy o 107,0 ml u pacjentów otrzymujących nintedanib, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 8), co odpowiadało względnej skuteczności leczenia na poziomie 57,0%.

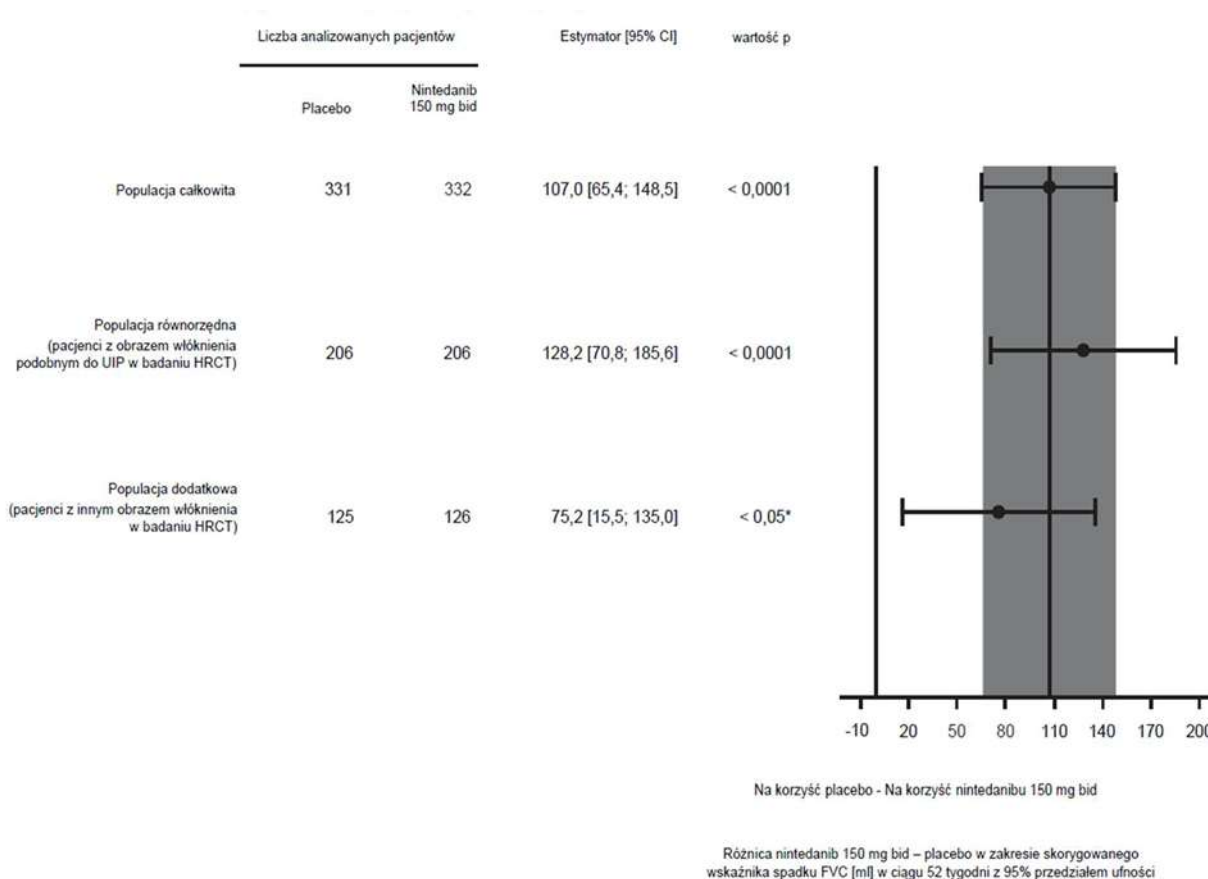
Tabela 8: Roczny wskaźnik spadku FVC (ml) w ciągu 52 tygodni

	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	331	332
Wskaźnik ¹ (SE) spadku w ciągu 52 tygodni	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Porównanie z placebo		
Różnica ¹		107,0
95% CI		(65,4; 148,5)
Wartość p		< 0,0001

¹ W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategoryjalnymi efektami leczenia, obrazu w badaniu HRCT, stałymi efektami czasu, FVC [w ml] w punkcie początkowym i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu.

Podobne wyniki obserwowano w równorzędnej populacji pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP. Skuteczność leczenia była spójna w populacji dodatkowej pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano inny obraz włóknienia (wartość p interakcji 0,2268) (rycina 2).

Rycina 2 Wykres leśny rocznego wskaźnika spadku FVC (ml) w ciągu 52 tygodni w populacjach pacjentów



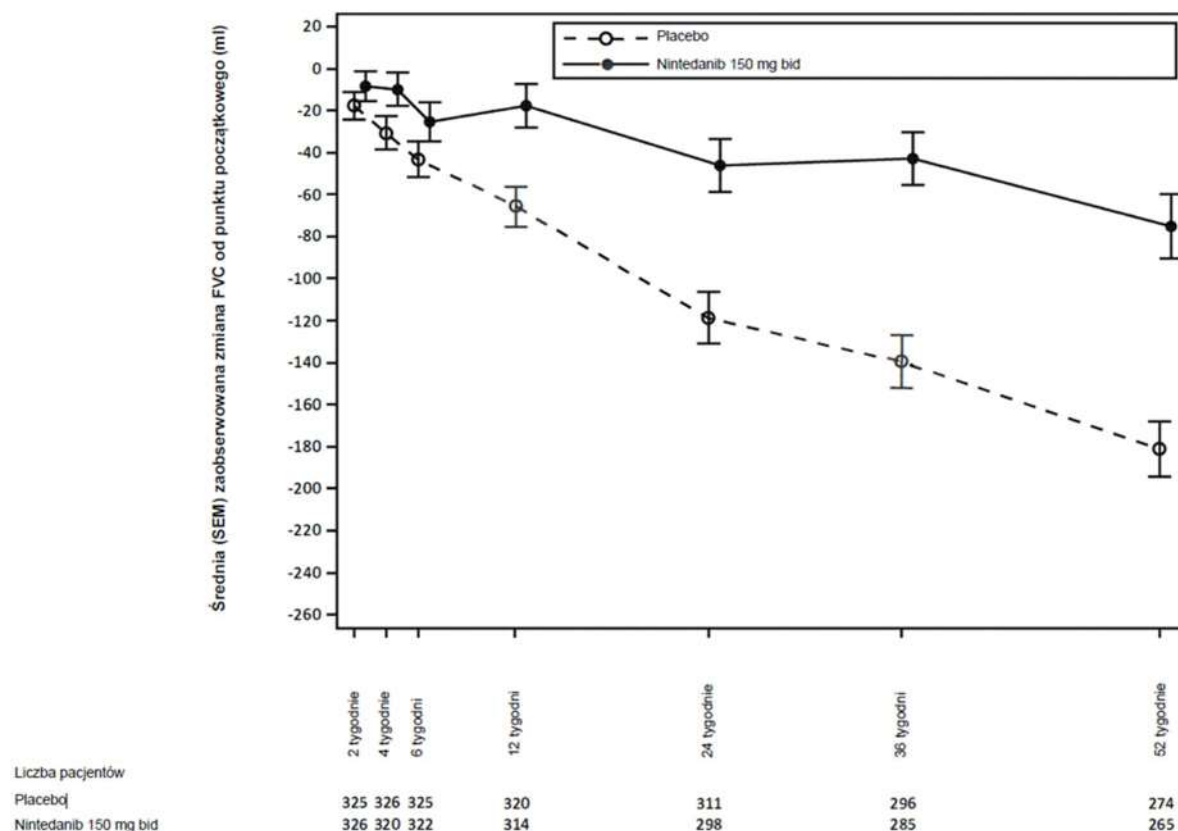
* nominalna wartość p (p=0,014)

bid = dwa razy na dobę

Wyniki działania nintedanibu w zakresie zmniejszania rocznego wskaźnika spadku FVC potwierdzono we wszystkich określonych wcześniej analizach czułości i obserwowano spójne wyniki w określonych wcześniej podgrupach skuteczności: płeć, grupa wiekowa, rasa, wartość należna FVC % w punkcie początkowym oraz pierwotne kliniczne rozpoznanieILD w grupach.

Rycina 3 przedstawia ewolucję zmiany FVC od punktu początkowego w czasie w grupach leczenia.

Rycina 3 Średnia (SEM) zaobserwowana zmiana FVC od punktu początkowego (ml) w ciągu 52 tygodni



bid = dwa razy na dobę

Ponadto korzystne działanie nintedanibu obserwowano dla skorygowanej średniej bezwzględnej zmiany wartości należnej FVC % względem punktu początkowego w 52 tygodniu. Skorygowana średnia bezwzględna zmiana wartości należnej FVC % od punktu początkowego do 52 tygodnia była mniejsza w grupie otrzymującej nintedanib (-2,62%) niż w grupie otrzymującej placebo (-5,86%). Skorygowana średnia różnica między grupami leczenia wynosiła 3,24 (95% CI: 2,09; 4,40, nominalna wartość $p < 0,0001$).

Analiza pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC

Odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC, zdefiniowanych jako pacjenci ze względnym spadkiem wartości należnej FVC % nie większym niż 5%, był większy w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z placebo. Podobne wyniki obserwowano w analizach, w których zastosowano próg 10% (tabela 9).

Tabela 9: Odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC w badaniu INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	331	332
Próg 5%		
Liczba (%) pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Porównanie z placebo		
Iloraz szans ²		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nominalna wartość p		< 0,0001

Próg 10%		
Liczba (%) pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Porównanie z placebo		
Iloraz szans ²		1,42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nominalna wartość <i>p</i>		0,0268

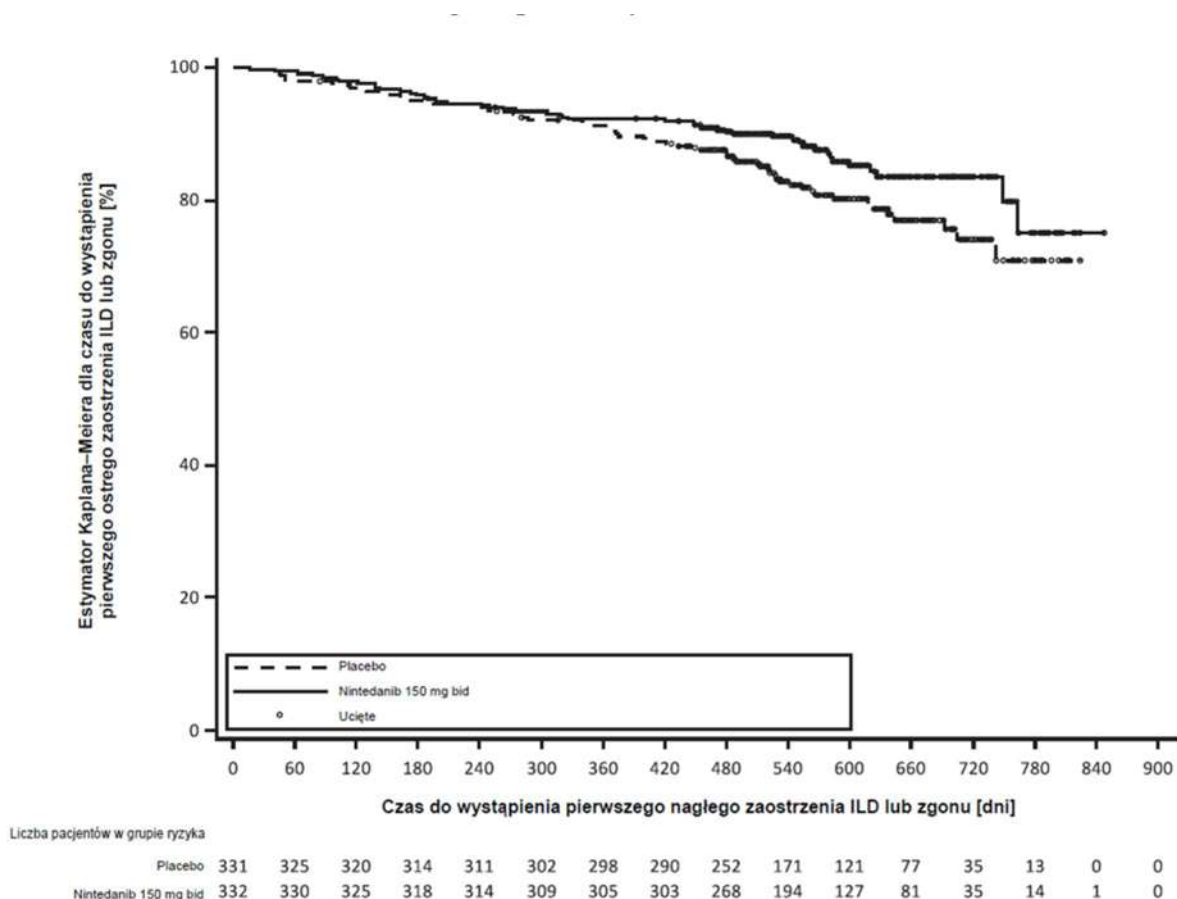
¹ Pacjenci z odpowiedzią na leczenie to pacjenci, u których nie wystąpił względny spadek wynoszący więcej niż 5% lub więcej niż 10% wartości należnej FVC %, w zależności od progu i z oceną FVC po upływie 52 tygodni (pacjentów z brakującymi danymi po upływie 52 tygodni uznawano za pacjentów bez odpowiedzi)

² Na podstawie modelu regresji logistycznej ze współzmienną ciągłą będącą wartością należną FVC % w punkcie początkowym i współzmienną binarną będącą obrazem w badaniu HRCT

Czas do pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgonu

Przez cały czas trwania badania odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgon, wynosił 13,9% w grupie otrzymującej nintedanib i 19,6% w grupie otrzymującej placebo. HR wynosił 0,67 (95% CI: 0,46; 0,98; nominalna wartość $p = 0,0387$), co wskazuje na 33% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgonu u pacjentów otrzymujących nintedanib, w porównaniu z placebo (rycina 4).

Rycina 4 Krzywa Kaplan-Meiera dla czasu do pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgonu przez cały okres badania



bid = dwa razy na dobę

Analiza przeżycia

Ryzyko zgonu było mniejsze w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z grupą placebo. Współczynnik ryzyka (HR) wynosił 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21; nominalna wartość $p = 0,2594$), co

wskazuje na 22% zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących nintedanib, w porównaniu z placebo.

Czas do progresji ($\geq 10\%$ bezwzględny spadek wartości należnej FVC %) lub zgonu

W badaniu INBUILD ryzyko progresji ($\geq 10\%$ bezwzględny spadek wartości należnej FVC %) lub zgonu było mniejsze u pacjentów leczonych nintedanibem. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, wynosił 40,4% w grupie otrzymującej nintedanib i 54,7% w grupie otrzymującej placebo. Współczynnik ryzyka (HR) wynosił 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), co wskazuje na 34% zmniejszenie ryzyka progresji ($\geq 10\%$ bezwzględny spadek wartości należnej FVC%) lub zgonu u pacjentów otrzymujących nintedanib, w porównaniu z placebo.

Jakość życia

Skorygowana średnia zmiana od punktu początkowego w łącznej punktacji uzyskanej w kwestionariuszu K-BILD po upływie 52 tygodni wynosiła -0,79 jednostek w grupie otrzymującej placebo oraz 0,55 w grupie otrzymującej nintedanib. Różnica między grupami leczenia wynosiła 1,34 (95% CI: -0,31; 2,98; nominalna wartość $p = 0,1115$).

Skorygowana średnia bezwzględna zmiana w punktacji od punktu początkowego uzyskanej na podstawie kwestionariusza dotyczącego jakości życia z włóknieniem płuc (ang. *Living with Pulmonary Fibrosis, L-PF*) w domenie dotyczącej duszności po upływie 52 tygodni wynosiła 4,28 w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 7,81 w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana średnia różnica między grupami na korzyść nintedanibu wynosiła -3,53 (95% CI: -6,14; -0,92; nominalna wartość $p = 0,0081$). Skorygowana średnia bezwzględna zmiana w punktacji od punktu początkowego uzyskanej w domenie objawów włóknienia płuc L-PF dotyczącej kaszlu po upływie 52 tygodni wynosiła -1,84 w grupie otrzymującej nintedanib, w porównaniu z 4,25 w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana średnia różnica między grupami na korzyść nintedanibu wynosiła -6,09 (95% CI: -9,65; -2,53; nominalna wartość $p = 0,0008$).

Choroba śródmięszkowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Skuteczność kliniczną nintedanibu badano u pacjentów z SSc-ILD w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (SENSCIS). U pacjentów zdiagnozowano SSc-ILD w oparciu o kryteria klasyfikacji twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis, SSc*) Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego / Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem z 2013 oraz badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. *high-resolution computed tomography, HRCT*) klatki piersiowej przeprowadzone w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W sumie 580 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do otrzymywania nintedanibu dwa razy na dobę lub dopasowanego placebo przez co najmniej 52 tygodnie, z czego 576 pacjentów otrzymało leczenie. Randomizacja była stratyfikowana względem statusu przeciwciał przeciw topoisomerasie (ang. *anti-topoisomerase antibody, ATA*). Niektórzy pacjenci otrzymywali zaślepienie leczenia w ramach badania przez okres do 100 tygodni (mediana ekspozycji na nintedanib wynosiła 15,4 miesiąca, średnia ekspozycja na nintedanib 14,5 miesiąca).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) w ciągu 52 tygodni. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były bezwzględna zmiana od punktu początkowego w wyniku na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana (ang. *modified Rodnan Skin Score, mRSS*) po upływie 52 tygodni oraz bezwzględna zmiana od punktu początkowego w całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) po upływie 52 tygodni.

Kobiety stanowiły 75,2% całej populacji pacjentów. Średni [odchylenie standardowe (SD, min-maks)] wiek wynosił 54,0 (12,2; 20-79) lata. Ogółem 51,9% pacjentów miało rozsianą skórą twardzinę układową (SSc), a 48,1% pacjentów miało ograniczoną skórą SSc. Średni (SD) czas od pierwszego wystąpienia objawu, innego niż objaw Raynauda, wynosił 3,49 (1,7) lat. Czterdzieści dziewięć procent (49,0%) pacjentów otrzymywało stabilną dawkę mykofenolanu w punkcie początkowym (46,5% otrzymywało mykofenolan mofetylu, 1,9% mykofenolan sodu, 0,5% kwas mykofenolowy). Profil bezpieczeństwa u pacjentów stosujących mykofenolan lub niestosujących mykofenolanu w punkcie początkowym był porównywalny.

Roczny wskaźnik zmniejszenia się FVC

Roczny wskaźnik obniżenia FVC (w ml) w ciągu 52 tygodni był istotnie mniejszy, tj. o 41,0 ml, u pacjentów otrzymujących nintedanib, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 10), co odpowiadało względnej skuteczności leczenia na poziomie 43,8%.

Tabela 10: Roczny wskaźnik obniżenia FVC (w ml) w ciągu 52 tygodni

	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	288	287
Wskaźnik ¹ (SE) obniżenia w ciągu 52 tygodni	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Porównanie z placebo		
Różnica ¹		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
Wartość <i>p</i>		< 0,05

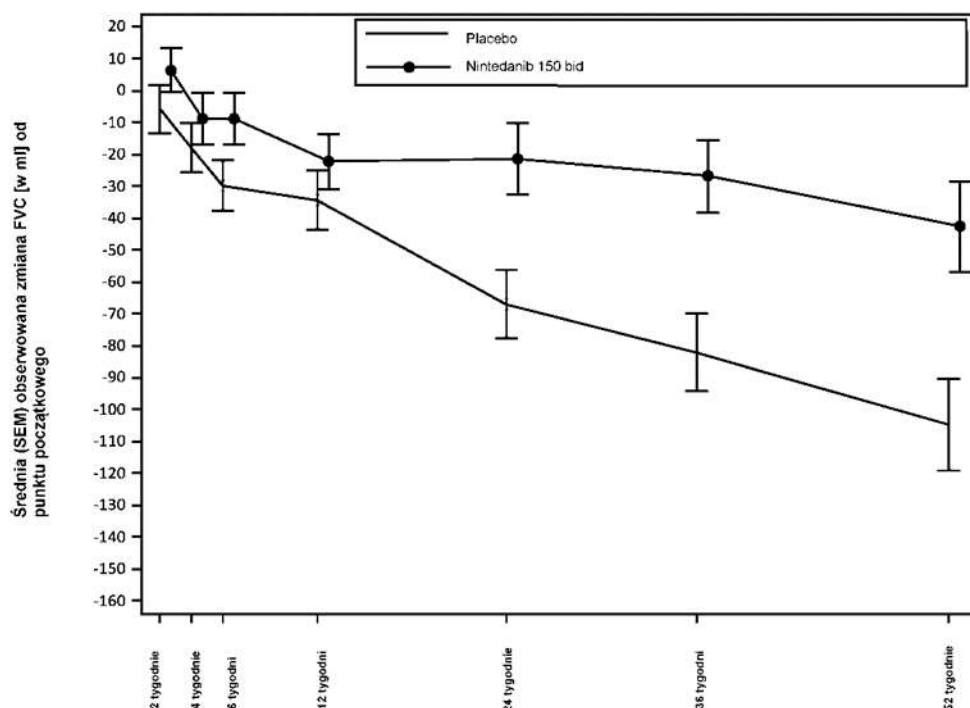
¹ W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategoryjnymi efektami leczenia, statusu ATA, płci, stałymi ciągłymi efektami czasu, FVC [w ml] w punkcie początkowym, wieku, wzrostu i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu. Efekt losowy został włączony do określonego dla pacjenta punktu przecięcia i czasu. Błędy wewnątrzosobnicze były modelowane za pomocą nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji. Zmienność osobnicza była modelowana za pomocą wariancyjnych komponentów macierzy wariancji-kowariancji.

Wpływ nintedanibu na roczny wskaźnik spadku FVC był zbliżony we wszystkich uprzednio określonych analizach wrażliwości i nie wykryto heterogenności w uprzednio określonych podgrupach (np. w podziale według wieku, płci i stosowania mykofenolanu).

Obserwowano podobny wpływ na inne punkty końcowe dotyczące czynności płuc, na przykład bezwzględną zmianę wartości FVC (w ml) w stosunku do punktu początkowego po 52 tygodniach (rycina 5 i tabela 11) oraz odsetek obniżenia FVC wyrażony w % wartości należnej po 52 tygodniach (tabela 12), które dostarczyły dodatkowych dowodów na wpływ nintedanibu na spowolnienie progresji SSc-ILD. Ponadto u mniejszej liczby pacjentów w grupie otrzymującej nintedanib obserwowano bezwzględne obniżenie > 5% wartości należnej (20,6% w grupie nintedanibu wobec 28,5% w grupie placebo, OR = 0,65; *p* = 0,0287). Względne obniżenie FVC w ml > 10% było porównywalne w obu grupach (16,7% w grupie nintedanibu wobec 18,1% w grupie placebo, OR = 0,91; *p* = 0,6842). W tych analizach w miejsce brakujących wartości FVC po upływie 52 tygodni wstawiono najgorsze wartości obserwowane u pacjenta w trakcie leczenia.

Z analizy eksploracyjnej danych do 100. tygodnia (maksymalny okres leczenia w badaniu SENSICIS) wynikało, że wpływ leczenia nintedanibem na spowalnianie progresji SSc-ILD utrzymywał się po upływie 52 tygodni.

Rycina 5 Średnia (SEM) zaobserwowana zmiana FVC (w ml) od punktu początkowego w ciągu 52 tygodni



Liczba pacjentów

Placebo

Nintedanib 150 bid

bid = dwa razy na dobę

Tabela 11: Bezwzględna zmiana od punktu początkowego wartości FVC (w ml) po 52 tygodniach

	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	288	288
Średnia (SD) w punkcie początkowym	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Średnia ¹ (SE) zmiana od punktu początkowego po 52 tygodniach	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Porównanie z placebo		
Średnia ¹		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
Wartość p		< 0,05

¹ W oparciu o model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed model for repeated measures*, MMRM), ze stałymi kategoryjalnymi efektami statusu ATA, wizyty, zależności leczenia i wizyty, zależności punktu początkowego i wizyty, wieku, płci i wzrostu. Wizyta była powtarzany pomiarem. Błędy wewnątrzosobnicze modelowano za pomocą nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji. Skorygowana średnia została obliczona w oparciu o wszystkich analizowanych pacjentów w modelu (nie tylko pacjentów z pomiarem w punkcie początkowym i 52. tygodniu).

Tabela 12 Roczny wskaźnik obniżenia FVC (% wartości należnej) w ciągu 52 tygodni

	Placebo	Nintedanib 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	288	287
Wskaźnik ¹ (SE) obniżenia FVC w ciągu 52 tygodni	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Porównanie z placebo		
Różnica ¹		1,15
95% CI		(0,09; 2,21)

Wartość p	< 0,05
-----------	--------

¹ W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategoryjnymi efektami leczenia, statusu AT A, stałymi ciągłymi efektami czasu, FVC [% wartości należnej] w punkcie początkowym i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu. Efekt losowy został włączony do określonego dla pacjenta punktu przecięcia i czasu. Błędy wewnątrzosobnicze modelowano za pomocą niestrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji. Zmienność osobnicza była modelowana za pomocą wariancyjnych komponentów macierzy wariancji-kowariancji.

Zmiana od punktu początkowego w wyniku na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana (mRSS) po upływie 52 tygodni

Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany od punktu początkowego w wyniku na skali mRSS po upływie 52 tygodni była porównywalna w grupie nintedanibu [-2,17 (95% CI -2,69; -1,65)] i w grupie placebo [-1,96 (95% CI -2,48; -1,45)]. Skorygowana średnia różnica między grupami leczenia wynosiła -0,21 (95% CI: -0,94; 0,53; $p = 0,5785$).

Zmiana od punktu początkowego w całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRO po upływie 52 tygodni

Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany od punktu początkowego w całkowitej punktacji SGRO po upływie 52 tygodni była porównywalna w grupie nintedanibu [0,81 (95% CI: -0,92; 2,55)] i w grupie placebo [-0,88 (95% CI: -2,58; 0,82)]. Skorygowana średnia różnica między grupami leczenia wynosiła 1,69 (95% CI -0,73; 4,12; $p = 0,1711$).

Analiza przeżycia

Śmiertelność dla całego badania była porównywalna w grupie nintedanibu ($N = 10$; 3,5%) i w grupie placebo ($N = 9$; 3,1%). Na podstawie analizy czasu do zgonu dla całego badania uzyskano HR równy 1,16 (95% CI: 0,47; 2,84; $p = 0,7535$).

Odstęp QT

W dedykowanym badaniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zanotowano pomiary QT/QTc, które wykazały, że pojedyncza dawka doustna 200 mg nintedanibu, jak również wielokrotne dawki doustne 200 mg nintedanibu podawane dwa razy na dobę przez 15 dni nie spowodowały wydłużenia odstępu QTcF.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Nintedanib Accord we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w IPF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nintedanib osiąga maksymalne stężenie w osoczu około 2–4 godziny po doustnym podaniu miękkiej kapsułki żelatynowej po posiłku (zakres: 0,5–8 godzin). Bezwzględna dostępność biologiczna dawki 100 mg u zdrowych ochotników wynosiła 4,69% (90% CI: 3,615-6,078). Wchłanianie i dostępność biologiczna zmniejszyły się wskutek efektów działania nośnika i znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia. Proporcjonalna zależność od dawki została wykazana przez zwiększenie ekspozycji na nintedanib (zakres dawek: 50–450 mg raz na dobę i 150–300 mg dwa razy na dobę). Stan stacjonarny stężenia leku w osoczu był osiągnięty najpóźniej po tygodniu dawkowania.

Po spożyciu posiłku ekspozycja na nintedanib była zwiększona o około 20% w porównaniu do podawania na czczo (CI: 95,3-152,5%), a wchłanianie było opóźnione (mediana t_{maks} na czczo: 2,00 godz.; po posiłku: 3,98 godz.).

Dystrybucja

Nintedanib podlega co najmniej dwufazowej kinetyce dyspozycji leku. Po infuzji dożyłnej zaobserwowano dużą objętość dystrybucji (V_{ss} : 1 050 L, 45,0% gCV).

Wiązanie nintedanibu z białkami ludzkiego osocza w warunkach *in vitro* jest duże, osiągając 97,8%. Uważa się, że nintedanib wiąże się głównie z albuminami surowicy. Ulega głównie preferencyjnej dystrybucji w osoczu, osiągając proporcję krew : osocze wynoszącą 0,869.

Metabolizm

Nintedanib jest głównie metabolizowany w drodze hydrolytycznego rozszczepienia przez esterazy, prowadzącego do utworzenia wolnej reszty kwasowej BIBF 1202. BIBF 1202 ulega następnie glukuronidacji przez enzymy urydino-5'-difosfo-glukuroniltransferazy (UGT), mianowicie UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, i UGT 1A10, do glukuronianu BIBF 1202.

Metabolizm nintedanibu tylko w niewielkim stopniu zachodzi przy udziale enzymów CYP, z których głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie nintedanibu jest CYP 3A4. W badaniu ADME obejmującym ludzi nie wykryto w osoczu głównego metabolitu zależnego od szlaku CYP. W warunkach *in vitro* metabolizm zależny od CYP stanowi około 5%, w porównaniu do około 25% dla rozkładu przez esterazy. W badaniach nieklinicznych nintedanib, BIBF 1202 i glukuronian BIBF 1202 nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP. Dlatego nie należy się spodziewać występowania interakcji lekowych między nintedanibem a substratami CYP, inhibitorami CYP ani induktorami CYP.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy po infuzji dożylniej był duży (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Wydalanie niezmięnionej substancji czynnej z moczem w ciągu 48 godzin wynosiło około 0,05% dawki (31,5% gCV) po podaniu doustnym i około 1,4% dawki (24,2% gCV) po podaniu dożylnym; klirens nerkowy wynosił 20 ml/min (32,6% gCV). Główną drogą eliminacji dawki radioaktywnej po doustnym podaniu nintedanibu znakowanego węglem [¹⁴C] było wydalanie z żółcią/stolcem (93,4% dawki; 2,61% gCV). Wydalanie przez nerki miało niewielki udział w ogólnym klirensie (0,649% dawki; 26,3% gCV). Do całkowitej eliminacji leku (ponad 90%) dochodziło w ciągu 4 dni po podaniu. Końcowy okres półtrwania nintedanibu wynosił od 10 do 15 godzin (gCV % około 50%).

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka (PK) nintedanibu może być uważana za liniową w odniesieniu do czasu (tzn. dane po podaniu pojedynczej dawki mogą być zastosowane w sytuacji podawania wielokrotnego). Kumulacja po podaniu wielokrotnym wynosiła 1,04-krotność dla C_{maks} i 1,38-krotność dla AUC_{τ} . Stężenie minimalne nintedanibu utrzymywało się na stałym poziomie przez ponad rok.

Transport

Nintedanib jest substratem P-gp. Możliwość interakcji między nintedanibem a tym nośnikiem, patrz punkt 4.5. W warunkach *in vitro* wykazano, że nintedanib nie jest substratem ani inhibitorem OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ani MRP-2. Nintedanib nie jest także substratem BCRP. W warunkach *in vitro* zaobserwowano tylko słabe działanie hamujące OCT-1, BCRP i P-gp, które ma małe znaczenie kliniczne. To samo dotyczy nintedanibu jako substratu OCT-1.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w szczególnych populacjach pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne nintedanibu były podobne u zdrowych ochotników, pacjentów z IPF, pacjentów z innymi przewlekłymi przebiegającymi z włóknieniemILD o fenotypie postępującym, pacjentów z SSc-ILD oraz u pacjentów onkologicznych. Na podstawie wyników analizy populacyjnej PK (PopPK) pacjentów z IPF i niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC) (N = 1–191) i badań opisowych na ekspozycję na nintedanib nie miała wpływu płeć (skorygowana o masę ciała), łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (obliczone na podstawie klirensu kreatyniny), spożywanie alkoholu ani genotyp P-gp. Analizy PopPK wskazały umiarkowany wpływ wieku, masy ciała i rasy na ekspozycję (patrz poniżej). Biorąc pod uwagę dużą międzyosobniczą zmienność ekspozycji obserwowane wpływy uważa się za nieistotne klinicznie (patrz punkt 4.4).

Wiek

Ekspozycja na nintedanib wzrastała liniowo wraz z wiekiem. $AUC_{\tau,ss}$ było zmniejszone o 16% u 45-letniego pacjenta i zwiększone o 13% u 76-letniego pacjenta w odniesieniu do pacjenta o medianie wieku 62 lat. Zakres wieku pacjentów objętych analizą wynosił od 29 do 85 lat; około 5% pacjentów z tej populacji miało ponad 75-lat. W oparciu o model PopPK, zwiększenie ekspozycji na nintedanib o

około 20–25% zaobserwowano u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

Masa ciała

Zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy masą ciała a ekspozycją na nintedanib. $AUC_{\tau,ss}$ było zwiększone o 25% u ważącego 50 kg pacjenta (5. percentyl) i zmniejszone o 19% u ważącego 100 kg pacjenta (95. percentyl) w odniesieniu do pacjenta o medianie masy 71,5 kg.

Rasa

Średnia ekspozycja populacji na nintedanib była o 33–50% większa u pacjentów z Chin, Tajwanu i Indii oraz o 16% większa u pacjentów z Japonii, natomiast o 16–22% mniejsza u pacjentów z Korei, w porównaniu do pacjentów rasy białej (skorygowana o masę ciała). Dane pochodzące od pacjentów rasy czarnej były bardzo ograniczone, ale mieściły się w tym samym zakresie, co dane pacjentów rasy białej.

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniu fazy I, w którym oceniano stosowanie pojedynczej dawki nintedanibu, ekspozycja na nintedanib, oceniana na podstawie C_{maks} i AUC, była 2,2-krotnie większa u ochotników z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby niż u osób zdrowych (A w skali Child-Pugh; 90% CI: odpowiednio 1,3–3,7 dla C_{maks} i 1,2–3,8 dla AUC). U ochotników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) ekspozycja była 7,6-krotnie większa niż u zdrowych ochotników, oceniana na podstawie C_{maks} (90% CI: 4,4–13,2) i 8,7-krotnie większa niż u zdrowych ochotników, oceniana na podstawie AUC (5,7–13,1). Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh).

Jednoczesne leczenie pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem i pirfenidonem badano w dedykowanym badaniu farmakokinetycznym z udziałem pacjentów z IPF. Grupa 1 otrzymywała pojedynczą dawkę 150 mg nintedanibu przed i po zwiększeniu dawki pirfenidonu do 801 mg trzy razy na dobę w stanie stacjonarnym (N = 20 pacjentów poddanych leczeniu). Grupa 2 otrzymywała leczenie 801 mg pirfenidonu w stanie stacjonarnym trzy razy na dobę i dokonywano u nich oceny profilu farmakokinetycznego przed i po co najmniej 7 dniach jednoczesnego leczenia z zastosowaniem 150 mg nintedanibu dwa razy na dobę (N = 17 pacjentów poddanych leczeniu). W grupie 1 skorygowany współczynnik średniej geometrycznej [90% przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI)] wynosił 93% (57% - 151%) i 96% (70% - 131%) odpowiednio dla C_{max} i AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 12 dla porównania międzyosobniczego). W grupie 2 skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (90% CI) wynosił 97% (86% - 110%) i 95% (86% - 106%) odpowiednio dla $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidonu (n = 12 dla porównania międzyosobniczego).

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, nie ma dowodów na istnienie istotnej międzylekowej interakcji farmakokinetycznej pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem w przypadku podawania ich w skojarzeniu (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie z bozentanem

Jednoczesne leczenie nintedanibem i bozentanem badano w dedykowanym badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników. Uczestnicy otrzymali pojedynczą dawkę 150 mg nintedanibu przed i po wielokrotnym podaniu 125 mg bozentanu dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym. Skorygowany współczynnik średniej geometrycznej [90% przedział ufności (CI)] wynosił 103% (86% - 124%) i 99% (91% - 107%) odpowiednio dla C_{max} i AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 13), wskazując, że podawanie nintedanibu jednocześnie z bozentanem nie wpływało na farmakokinetykę nintedanibu.

Jednoczesne leczenie z doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W dedykowanym badaniu farmakokinetycznym pacjentki z SSc-ILD otrzymywały pojedynczą dawkę skojarzenia 30 μ g etynyloestradiolu i 150 μ g lewonorgestrelu przed i po podawaniu 150 mg nintedanibu dwa razy na dobę przez co najmniej 10 dni. Skorygowany współczynnik średniej

geometrycznej [90% przedział ufności (CI)] wynosił odpowiednio 117% (108% - 127%; C_{\max}) i 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) dla etynyloestradiolu oraz 101% (90% - 113%; C_{\max}) i 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) dla lewonorgestrelu (n = 15), co wskazuje na to, że jednoczesne podawanie nintedanibu nie ma żadnego znaczącego wpływu na ekspozycję na etynyloestradiol i lewonorgestrel w osoczu.

Zależność ekspozycja-odpowiedź

Analizy ekspozycji-odpowiedzi u pacjentów z IPF i innymi przewlekłymiILD przebiegającymi z włóknieniem o fenotypie postępującym wskazywały na niewielką zależność między stężeniem nintedanibu w osoczu a zwiększeniem aktywności AlAT i (lub) AspAT. Faktyczna podana dawka może być lepszym czynnikiem predykcyjnym ryzyka wystąpienia biegunki o dowolnym nasileniu, nawet jeśli nie można wykluczyć stężenia w osoczu jako czynnika determinującego ryzyko (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

Badania toksyczności jednorazowej dawki u szczurów i myszy wskazują na niewielkie działanie toksyczne nintedanibu. W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu szczurom działania niepożądane (na przykład pogrubienie chrząstek nasadowych, zmiany w siekaczach) były w większości związane z mechanizmem działania (czyli hamowaniem VEGFR-2) nintedanibu. Zmiany te obserwuje się po stosowaniu innych inhibitorów VEGFR-2 i mogą być uważane za działania klasy leków.

W badaniach toksyczności obejmujących zwierzęta inne niż gryzonie obserwowano biegunkę i wymioty oraz zmniejszone spożycie karmy i zmniejszenie masy ciała.

Nie ma dowodów zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u szczurów, psów i makaków jawańskich. Łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niezwiązane z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak biegunka, obserwowane były tylko u makaków rezus.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

U szczurów działanie letalne na zarodki i płody oraz działanie teratogenne obserwowano przy ekspozycji na poziomie niższym niż ekspozycja u ludzi, przy wartości MRHD (ang. *maximum recommended human dose*) wynoszącej 150 mg dwa razy na dobę. Nieznaczny wpływ na rozwój szkieletu osiowego i dużych tętnic zaobserwowano także przy ekspozycji na poziomie poniżej wartości leczniczej.

U królików działanie letalne na zarodki i płody oraz działanie teratogenne obserwowano po ekspozycji około 3 razy większej od występującej po MRHD, ale równoważne działanie na rozwój zarodkowo-płodowy szkieletu osiowego i serca obserwowano już po ekspozycji niższej od występującej po MRHD wynoszącej 150 mg dwa razy na dobę.

W badaniu rozwoju pre- i postnatalnego u szczurów wpływ na rozwój pre- i postnatalny zaobserwowano przy ekspozycji mniejszej od występującej przy MRHD.

Badanie płodności samców i wczesnego rozwoju zarodkowego do czasu zagnieżdżenia zarodka u szczurów nie wykazały wpływu na układ rozrodczy i płodność u samców.

U szczurów niewielkie ilości nintedanibu znakowanego radioizotopem i/lub jego metabolitów przenikały do mleka samic ($\leq 0,5\%$ podanej dawki).

Dwuletnie badania rakotwórczości u myszy i szczurów nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie nintedanibu.

Badania genotoksyczności nie wykazały mutagennego działania nintedanibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

triglicerydy średniołańcuchowe
makroglicerole lauroilowe
lecytyna (E322)

Otoczka kapsułki

żelatyna
glicerol
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz użyty do nadruku

szelak
żelaza tlenek czarny (E172)
wodorotlenek amonu
glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie

Produkt Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

- blistery aluminium/aluminium z 30, 60 i 120 kapsułkami miękkimi (opakowanie zawierające 2 pudełka po 60 kapsułek miękkich)
- blistery aluminium/aluminium perforowane na wskroś, podzielne na dawki pojedyncze, z 30 × 1, 60 × 1 i 120 × 1 kapsułkami miękkimi (opakowanie zawierające 2 pudełka po 60 × 1 kapsułek miękkich).

Nintedanib Accord 150 mg kapsułki miękkie

Produkt Nintedanib Accord 150 mg kapsułki miękkie dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

- blistery aluminium/aluminium z 30 i 60 kapsułkami miękkimi
- blistery aluminium/aluminium perforowane na wskroś, podzielne na dawki pojedyncze, z 30 × 1 i 60 × 1 kapsułkami miękkimi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W razie kontaktu z zawartością kapsułki należy niezwłocznie umyć ręce dużą ilością wody (patrz punkt 4.2).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie

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 kapsułki miękkie

EU/1/24/1803/007

EU/1/24/1803/008

EU/1/24/1803/009

EU/1/24/1803/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Polska

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (100 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera ezylan nintedanibu w ilości równoważnej 100 mg nintedanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułki miękkie
30 kapsułek miękkich
60 kapsułek miękkich
30 × 1 kapsułek miękkich
60 × 1 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nintedanib Accord 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO WEWNĘTRZNE (100 mg – 60 kapsulek miękkich do wielopaku – bez niebieskiej ramki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera ezylan nintedanibu w ilości równoważnej 100 mg nintedanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsulek miękkich. Składnik wielopaku, nie może być sprzedawany oddzielnie.
60 × 1 kapsułek miękkich. Składnik wielopaku, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nintedanib Accord 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (100 mg – wielopak ze 120 kapsułkami – zawiera niebieską ramkę)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera ezylan nintedanibu w ilości równoważnej 100 mg nintedanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Wielopak: 120 (2 opakowania po 60) kapsułek miękkich
Wielopak: 120 (2 opakowania po 60 × 1) kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Nintedanib Accord 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (150 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nintedanib Accord 150 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka miękka zawiera ezytan nintedanibu w ilości równoważnej 100 mg nintedanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

kapsułki miękkie
30 kapsułek miękkich
60 kapsułek miękkich
30 × 1 kapsułek miękkich
60 × 1 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nintedanib Accord 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

5. INNE

Podanie doustne

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (150 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nintedanib Accord 150 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

5. INNE

Podanie doustne

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie nintedanib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nintedanib Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nintedanib Accord
3. Jak przyjmować lek Nintedanib Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nintedanib Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nintedanib Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Nintedanib Accord zawiera substancję czynną nintedanib, lek należący do grupy tak zwanych inhibitorów kinaz tyrozynowych, i jest stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF), innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) o fenotypie postępującym oraz choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ang. *systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*, SSc-ILD) u dorosłych.

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

IPF to choroba, w której tkanka płuc stopniowo staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała. Takie zbliznowacenie zmniejsza zdolność przenoszenia tlenu z płuc do krwi. Głębokie oddychanie jest utrudnione. Lek Nintedanib Accord zmniejsza dalsze zbliznowacenie i sztywnienie płuc.

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Poza IPF istnieją inne schorzenia, w przebiegu których tkanka płuc z upływem czasu staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała (włóknienie płuc) i ulega ciągłemu pogorszeniu (fenotyp postępujący). Przykładami tych schorzeń są alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, autoimmunologiczne ILD (np. ILD związana z reumatoidalnym zapaleniem stawów), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc oraz inne ILD. Lek Nintedanib Accord przyczynia się do zmniejszania dalszego zbliznowacenia i sztywnienia płuc.

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*, SSc), nazywana również sklerodermią, jest rzadką chorobą autoimmunologiczną, która wywiera wpływ na tkankę łączną w wielu częściach organizmu. Twardzina układowa (SSc) powoduje włóknienie (zbliznowacenie i sztywność) skóry i innych narządów wewnętrznych, jak płuca. Obecność włóknienia w płucach nazywana jest chorobą śródmiąższową płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) i w związku z tym choroba nosi nazwę SSc-ILD. Włóknienie płuc zmniejsza zdolność dostarczania tlenu do krwiobiegu, utrudniając oddychanie. Lek Nintedanib Accord przyczynia się do zmniejszania dalszego zbliznowacenia i sztywnienia płuc.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nintedanib Accord

Kiedy nie przyjmować leku Nintedanib Accord

- jeśli pacjentka jest w ciąży,
- jeśli pacjent ma uczulenie na nintedanib, orzechy ziemne albo soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nintedanib Accord należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma lub miał problemy z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z nerkami lub u pacjenta wykryto zwiększone stężenie białka w moczu,
- pacjent ma lub miał problemy z krwawieniami,
- pacjent przyjmuje leki zmniejszające krzepliwość krwi (takie jak warfaryna, fenpropakumon, heparyna), aby zapobiec krzepnięciu krwi,
- pacjent przyjmuje pirfenidon, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia biegunki, nudności, wymiotów i problemów z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z sercem (na przykład zawał serca),
- pacjent niedawno przeszedł zabieg chirurgiczny. Nintedanib może wpływać na gojenie się ran, dlatego leczenie lekiem Nintedanib Accord jest zwykle wstrzymywane na pewien czas, jeśli pacjent zostaje poddany zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz zdecyduje kiedy należy wznowić leczenie tym lekiem.
- jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie,
- jeśli u pacjenta występuje nieprawidłowo wysokie ciśnienie w naczyniach krwionośnych płuc (nadciśnienie płucne),
- jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.

Biorąc pod uwagę te informacje, lekarz może przeprowadzić badania krwi, na przykład w celu sprawdzenia czynności wątroby. Lekarz omówi z pacjentem wyniki tych badań i zdecyduje czy pacjent może przyjmować lek Nintedanib Accord.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas przyjmowania tego leku

- u pacjenta wystąpi biegunka. Ważne jest wczesne leczenie biegunki (patrz punkt 4);
- pacjent wymiotuje lub ma nudności (mdłości);
- u pacjenta wystąpią niewyjaśnione objawy, takie jak zażółcenie skóry lub białkówki oczu (żółtaczka), ciemny lub brązowy (koloru herbaty) mocz, ból w górnej prawej części okolicy brzucha, częstsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków lub uczucie zmęczenia. Mogą to być objawy ciężkich zaburzeń wątroby;
- u pacjenta wystąpi silny ból żołądka, gorączka, dreszcze, nudności, wymioty lub twardego brzucha lub wzdęcie, ponieważ mogą to być objawy powstania otworu w ścianie jelita (perforacji przewodu pokarmowego). Należy również poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały w przeszłości wrzody trawienne lub choroba uchyłkowa jelit lub jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie leki przeciwzapalne (NLPZ) (stosowane w leczeniu bólu i obrzęku) lub steroidy (stosowane w leczeniu stanów zapalnych i alergii), ponieważ czynniki te zwiększają to ryzyko;
- u pacjenta wystąpi jednocześnie silny ból lub skurcze jamy brzusznej, czerwona krew w stolcu lub biegunka, gdyż mogą to być objawy zapalenia jelita wynikającego z jego niedostatecznego ukrwienia;
- u pacjenta wystąpi ból, obrzęk, zaczerwienienie i wzrost temperatury kończyny, bowiem mogą to być objawy powstania zakrzepu krwi w jednej z żył (rodzaj naczynia krwionośnego);
- u pacjenta występuje uczucie ucisku w klatce piersiowej lub ból, typowo po lewej stronie ciała, ból szyi, żuchwy, ramienia lub ręki, szybkie bicie serca, duszność, nudności, wymioty, ponieważ mogą być to objawy zawału serca;
- u pacjenta wystąpi poważne krwawienie;

- u pacjenta wystąpi zasinienie, krwawienie, gorączka, zmęczenie i stan splątania. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych, zwanego mikroangiopatią zakrzepową.

Dzieci i młodzież

Leku Nintedanib Accord nie powinny przyjmować dzieci i młodzież w wieku do 18 roku życia.

Nintedanib Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o produktach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Nintedanib Accord może wchodzić w interakcje z pewnymi innymi lekami. Następujące leki mogą zwiększyć stężenie nintedanibu we krwi i tym samym zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4):

- lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych (ketokonazol),
- lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych (erytromycyna),
- lek wpływający na działanie układu odpornościowego (cyklosporyna).

Następujące leki są przykładami leków, które mogą zmniejszyć stężenie nintedanibu we krwi, i tym samym zmniejszyć skuteczność leku Nintedanib Accord:

- antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy (ryfampicyna),
- leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych (karbamazepina, fenytoina),
- produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji (ziele dziurawca).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zażywać tego leku w okresie ciąży, bowiem może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i spowodować wady wrodzone.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Nintedanib Accord u pacjentki trzeba przeprowadzić test ciążowy, aby upewnić się, że nie jest w ciąży. Pacjentka powinna omówić to z lekarzem prowadzącym.

Środki antykoncepcyjne

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę, podczas rozpoczynania przyjmowania leku Nintedanib Accord, przez cały czas jego przyjmowania i przez przynajmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.
- Należy omówić najlepsze metody antykoncepcji z lekarzem prowadzącym.
- Wymioty i (lub) biegunka lub inne zaburzenia żołądka i jelit mogą wpływać na wchłanianie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i mogą zmniejszać ich skuteczność. W związku z tym w przypadku wystąpienia takich zaburzeń należy omówić z lekarzem stosowanie alternatywnej, bardziej odpowiedniej metody antykoncepcji.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży podczas leczenia lekiem Nintedanib Accord, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Nintedanib Accord, gdyż może występować zagrożenie zmianami patologicznymi u dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nintedanib Accord może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa mdłości, nie powinien prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn.

Nintedanib Accord zawiera lecytynę

Jeśli pacjent jest uczulony na soję lub orzechy ziemne, nie powinien przyjmować tego leku (patrz punkt 2).

3. Jak przyjmować lek Nintedanib Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna kapsułka zawierająca 100 mg dwa razy na dobę (łącznie 200 mg na dobę). Należy przyjmować kapsułki dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin, na przykład jedną kapsułkę rano i jedną kapsułkę wieczorem. Zapewni to utrzymanie stałej ilości nintedanibu w krwiobiegu pacjenta. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie ssać ani nie żuć kapsulek. Zaleca się przyjmowanie kapsulek z jedzeniem, to znaczy podczas lub bezpośrednio przed lub po posiłku. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć (patrz punkt 5).

Nie przekraczać zalecanej dawki dwóch kapsulek Nintedanib Accord 100 mg na dobę.

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki dwóch kapsulek leku Nintedanib Accord 100 mg na dobę (patrz możliwe działania niepożądane w punkcie 4), lekarz może doradzić mu zaprzestanie przyjmowania tego leku. Nie należy zmniejszać dawki ani nie przerywać leczenia samodzielnie bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Nintedanib Accord

Skontaktować się natychmiast z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Nintedanib Accord

Nie należy przyjmować dwóch kapsulek razem w przypadku pominięcia wcześniejszej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę 100 mg leku Nintedanib Accord zgodnie z planem o zwykłej porze zalecanej przez lekarza lub farmaceutę.

Przerwanie przyjmowania leku Nintedanib Accord

Nie należy przerywać przyjmowania leku Nintedanib Accord bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Ważne jest regularne, codzienne przyjmowanie leku, tak długo, jak zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Nintedanib Accord.

Biegunka (Bardzo częste, może wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)

Biegunka może doprowadzić do odwodnienia: utraty wody i ważnych substancji (elektrolitów, jak sód czy potas) z organizmu. W razie wystąpienia pierwszych objawów biegunki należy wypić dużo płynów i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, na przykład loperamidem.

Podczas stosowania tego leku zaobserwowano następujące inne działania niepożądane.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- nudności (mdłości)
- ból w dolnej części tułowia (brzucha)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 10)

- wymioty
- utrata apetytu
- zmniejszona masa ciała
- krwawienia
- wysypka
- ból głowy

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 100)

- zapalenie trzustki
- zapalenie jelita grubego
- poważne problemy z wątrobą
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość)
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu wysokiego poziomu bilirubiny
- świąd
- zawał serca
- wypadanie włosów (łysienie)
- zwiększenie stężenia białka w moczu (białkomocz)

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- nudności (mdłości)
- wymioty
- utrata apetytu
- ból w dolnej części tułowia (brzucha)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 10)

- zmniejszona masa ciała
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- krwawienie
- poważne problemy z wątrobą
- wysypka
- ból głowy

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 100)

- zapalenie trzustki
- zapalenie jelita grubego
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość)
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu wysokiego poziomu bilirubiny
- świąd
- zawał serca

- wypadanie włosów (łysienie)
- zwiększenie stężenia białka w moczu (białkomocz)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- nudności (mdłości)
- wymioty
- ból w dolnej części tułowia (brzucha)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 10)

- krwawienie
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- utrata apetytu
- zmniejszona masa ciała
- ból głowy

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 100)

- zapalenie jelita grubego
- poważne problemy z wątrobą
- niewydolność nerek
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość)
- wysypka
- świąd

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zawał serca
- zapalenie trzustki
- żółtaczką, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub pęknięcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)
- utrata włosów (łysienie)
- zwiększenie stężenia białka w moczu (białkomocz)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nintedanib Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister zawierający kapsułki jest otwarty lub że kapsułka jest pęknięta. W razie kontaktu z zawartością kapsułki należy niezwłocznie umyć ręce dużą ilością wody (patrz punkt 3).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nintedanib Accord

- Substancją czynną leku jest nintedanib. Każda kapsułka miękka zawiera ezylan nintedanibu w ilości równoważnej 100 mg nintedanibu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: triglicerydy średniołańcuchowe, makrogolibglicerole lauroilowe, lecytyna (E322) (patrz punkt 2)
Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol, dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)
Tusz nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), wodorotlenek amonu i glikol propylenowy (E1520)

Jak wygląda lek Nintedanib Accord i co zawiera opakowanie

Lek Nintedanib Accord 100 mg kapsułki to miękkie kapsułki żelatynowe długości około 16 mm, w kolorze brzoskwiniowym, nieprzezroczyste, o podłużnym kształcie, z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „JF1”, zawierające zawiesinę o barwie od jaskrawo zielonkawożółtej do bladej żółtej.

Lek Nintedanib Accord 100 mg kapsułki jest dostępny w pudełkach zawierających:

- blister aluminium/aluminium z 30, 60 i 120 kapsułkami miękkimi (opakowanie zawierające 2 pudełka po 60 kapsułek)
- blister aluminium/aluminium, podzielne na dawki pojedyncze i perforowane na wskroś, z 30 × 1, 60 × 1 i 120 × 1 kapsułkami miękkimi (opakowanie zawierające 2 pudełka po 60 kapsułek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50
95-200 Pabianice
Polska

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht, Holandia

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park

Paola PLA 3000, Malta

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Nintedanib Accord 150 mg kapsułki miękkie nintedanib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nintedanib Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nintedanib Accord
3. Jak przyjmować lek Nintedanib Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nintedanib Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nintedanib Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Nintedanib Accord zawiera substancję czynną nintedanib, lek należący do grupy tak zwanych inhibitorów kinaz tyrozynowych, i jest stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF), innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) o fenotypie postępującym oraz choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ang. *systemic sclerosis associated-interstitial lung disease*, SSc-ILD) u dorosłych.

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

IPF to choroba, w której tkanka płuc stopniowo staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała. Takie zbliznowacenie zmniejsza zdolność przenoszenia tlenu z płuc do krwi. Głębokie oddychanie jest utrudnione. Lek Nintedanib Accord zmniejsza dalsze zbliznowacenie i sztywnienie płuc.

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Poza IPF istnieją inne schorzenia, w przebiegu których tkanka płuc z upływem czasu staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała (włóknienie płuc) i ulega ciągłemu pogorszeniu (fenotyp postępujący). Przykładami tych schorzeń są alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, autoimmunologiczne ILD (np. ILD związana z reumatoidalnym zapaleniem stawów), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc oraz inne ILD. Lek Nintedanib Accord przyczynia się do zmniejszania dalszego zbliznowacenia i sztywnienia płuc.

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*, SSc), nazywana również sklerodermią, jest rzadką chorobą autoimmunologiczną, która wywiera wpływ na tkankę łączną w wielu częściach organizmu. Twardzina układowa (SSc) powoduje włóknienie (zbliznowacenie i sztywność) skóry i innych narządów wewnętrznych, jak płuca. Obecność włóknienia w płucach nazywana jest chorobą śródmiąższową płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) i w związku z tym choroba nosi nazwę SSc-ILD. Włóknienie płuc zmniejsza zdolność dostarczania tlenu do krwiobiegu, utrudniając oddychanie.

Lek Nintedanib Accord przyczynia się do zmniejszania dalszego bliznowacenia i sztywnienia płuc.

Informacje ważne przed przyjęciem leku Nintedanib Accord

Kiedy nie przyjmować leku Nintedanib Accord

- jeśli pacjentka jest w ciąży,
- jeśli pacjent ma uczulenie na nintedanib, orzechy ziemne albo soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nintedanib Accord należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma lub miał problemy z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z nerkami lub u pacjenta wykryto zwiększone stężenie białka w moczu,
- pacjent ma lub miał problemy z krwawieniami,
- pacjent przyjmuje leki zmniejszające krzepliwość krwi, (takie jak warfaryna, fenpropakumon, heparyna), aby zapobiec krzepnięciu krwi,
- pacjent przyjmuje pirfenidon, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia biegunki, nudności, wymiotów i problemów z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z sercem (na przykład zawał serca),
- pacjent niedawno przeszedł zabieg chirurgiczny. Nintedanib może wpływać na gojenie się ran, dlatego leczenie lekiem Nintedanib Accord jest zwykle wstrzymywane na pewien czas, jeśli pacjent zostaje poddany zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz zdecyduje kiedy należy wznowić leczenie tym lekiem.
- jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie,
- jeśli u pacjenta występuje nieprawidłowo wysokie ciśnienie w naczyniach krwionośnych płuc (nadciśnienie płucne),
- jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.

Biorąc pod uwagę te informacje, lekarz może przeprowadzić badania krwi, na przykład w celu sprawdzenia czynności wątroby. Lekarz omówi z pacjentem wyniki tych badań i zdecyduje czy pacjent może przyjmować lek Nintedanib Accord.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas przyjmowania tego leku

- u pacjenta wystąpi biegunka. Ważne jest wczesne leczenie biegunki (patrz punkt 4);
- pacjent wymiotuje lub ma nudności (mdłości);
- u pacjenta wystąpią niewyjaśnione objawy, takie jak zażółcenie skóry lub białówek oczu (żółtaczkę), ciemny lub brązowy (koloru herbaty) mocz, ból w górnej prawej części okolicy brzucha, częstsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków lub uczucie zmęczenia. Mogą to być objawy ciężkich zaburzeń wątroby;
- u pacjenta wystąpi silny ból żołądka, gorączka, dreszcze, nudności, wymioty lub twardego brzucha lub wzdęcie, ponieważ mogą to być objawy powstania otworu w ścianie jelita (perforacji przewodu pokarmowego). Należy również poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały w przeszłości wrzody trawienne lub choroba uchyłkowa jelit lub jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie leki przeciwzapalne (NLPZ) (stosowane w leczeniu bólu i obrzęku) lub steroidy (stosowane w leczeniu stanów zapalnych i alergii), ponieważ czynniki te zwiększają to ryzyko;
- u pacjenta wystąpi jednocześnie silny ból lub skurcze jamy brzusznej, czerwona krew w stolcu lub biegunka, gdyż mogą to być objawy zapalenia jelita wynikającego z jego niedostatecznego ukrwienia;
- u pacjenta wystąpi ból, obrzęk, zaczerwienienie i wzrost temperatury kończyny, bowiem mogą to być objawy powstania zakrzepu krwi w jednej z żył (rodzaj naczynia krwionośnego);
- u pacjenta występuje uczucie ucisku w klatce piersiowej lub ból, typowo po lewej stronie ciała, ból szyi, żuchwy, ramienia lub ręki, szybkie bicie serca, duszność, nudności, wymioty, ponieważ mogą być to objawy zawału serca;
- u pacjenta wystąpi poważne krwawienie;

- u pacjenta wystąpi zasinienie, krwawienie, gorączka, zmęczenie i stan splątania. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych, zwanego mikroangiopatią zakrzepową.

Dzieci i młodzież

Leku Nintedanib Accord nie powinny przyjmować dzieci i młodzież w wieku do 18 roku życia.

Nintedanib Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o produktach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Nintedanib Accord może wchodzić w interakcje z pewnymi innymi lekami. Następujące leki mogą zwiększyć stężenie nintedanibu we krwi i tym samym zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4):

- lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych (ketokonazol),
- lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych (erytromycyna),
- lek wpływający na działanie układu odpornościowego (cyklosporyna).

Następujące leki są przykładami leków, które mogą zmniejszyć stężenie nintedanibu we krwi, i tym samym zmniejszyć skuteczność leku Nintedanib Accord:

- antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy (ryfampicyna),
- leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych (karbamazepina, fenytoina),
- produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji (ziele dziurawca).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zażywać tego leku w okresie ciąży, bowiem może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i spowodować wady wrodzone.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Nintedanib Accord u pacjentki trzeba przeprowadzić test ciążowy, aby upewnić się, że nie jest w ciąży. Pacjentka powinna omówić to z lekarzem prowadzącym.

Środki antykoncepcyjne

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę, podczas rozpoczynania przyjmowania leku Nintedanib Accord, przez cały czas jego przyjmowania i przez przynajmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.
- Należy omówić najlepsze metody antykoncepcji z lekarzem prowadzącym.
- Wymioty i (lub) biegunka lub inne zaburzenia żołądka i jelit mogą wpływać na wchłanianie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i mogą zmniejszać ich skuteczność. W związku z tym w przypadku wystąpienia takich zaburzeń należy omówić z lekarzem stosowanie alternatywnej, bardziej odpowiedniej metody antykoncepcji.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży podczas leczenia lekiem Nintedanib Accord, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Nintedanib Accord, gdyż może występować zagrożenie zmianami patologicznymi u dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nintedanib Accord może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa mdłości, nie powinien prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn.

Nintedanib Accord zawiera lecytynę

Jeśli pacjent jest uczulony na soję lub orzechy ziemne, nie powinien przyjmować tego leku (patrz punkt 2).

2. Jak przyjmować lek Nintedanib Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna kapsułka zawierająca 150 mg dwa razy na dobę (łącznie 300 mg na dobę). Należy przyjmować kapsułki dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin, na przykład jedną kapsułkę rano i jedną kapsułkę wieczorem. Zapewni to utrzymanie stałej ilości nintedanibu w krwiobiegu pacjenta. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie ssać ani nie żuć kapsulek. Zaleca się przyjmowanie kapsulek z jedzeniem, to znaczy podczas lub bezpośrednio przed lub po posiłku. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć (patrz punkt 5).

Nie przekraczać zalecanej dawki dwóch kapsulek leku Nintedanib Accord 150 mg na dobę.

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki dwóch kapsulek leku Nintedanib Accord 150 mg na dobę (patrz możliwe działania niepożądane w punkcie 4), lekarz może zmniejszyć jego dawkę dobową. Nie należy zmniejszać dawki ani nie przerywać leczenia samodzielnie bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Lekarz może zmniejszyć zalecaną dawkę do 100 mg dwa razy na dobę (łącznie 200 mg na dobę). W takiej sytuacji lekarz przepisze pacjentowi lek Nintedanib Accord 100 mg kapsułki miękkie do dalszego leczenia. Nie przekraczać zalecanej dawki dwóch kapsulek leku Nintedanib Accord 100 mg na dobę, jeśli dawka dobową pacjenta została zmniejszona do 200 mg.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Nintedanib Accord

Skontaktować się natychmiast z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Nintedanib Accord

Nie należy przyjmować dwóch kapsulek razem w przypadku pominięcia wcześniejszej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę 150 mg leku Nintedanib Accord zgodnie z planem o zwykłej porze zalecanej przez lekarza lub farmaceutę.

Przerwanie przyjmowania leku Nintedanib Accord

Nie należy przerywać przyjmowania leku Nintedanib Accord bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Ważne jest regularne, codzienne przyjmowanie leku, tak długo, jak zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

3. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Nintedanib Accord.

Biegunka (*Bardzo częste, może wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10*)

Biegunka może doprowadzić do odwodnienia: utraty wody i ważnych substancji (elektrolitów, jak sód czy potas) z organizmu. W razie wystąpienia pierwszych objawów biegunki, należy wypić dużo płynów i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, na przykład loperamidem.

Podczas stosowania tego leku zaobserwowano następujące inne działania niepożądane.
Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- nudności (mdłości)
- ból w dolnej części tułowia (brzucha)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 10)

- wymioty
- utrata apetytu
- zmniejszona masa ciała
- krwawienia
- wysypka
- ból głowy

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 100)

- zapalenie trzustki
- zapalenie jelita grubego
- poważne problemy z wątrobą
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość)
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu wysokiego poziomu bilirubiny
- świąd
- zawał serca
- wypadanie włosów (łysienie)
- zwiększenie stężenia białka w moczu (białkomocz)

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- nudności (mdłości)
- wymioty
- utrata apetytu
- ból w dolnej części tułowia (brzucha)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 10)

- zmniejszona masa ciała
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- krwawienie
- poważne problemy z wątrobą
- wysypka
- ból głowy

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 100)

- zapalenie trzustki
- zapalenie jelita grubego

- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość)
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu wysokiego poziomu bilirubiny
- świąd
- zawał serca
- wypadanie włosów (łysienie)
- zwiększenie stężenia białka w moczu (białkomocz)

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- nudności (mdłości)
- wymioty
- ból w dolnej części tułowia (brzucha)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 10)

- krwawienie
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- utrata apetytu
- zmniejszona masa ciała
- ból głowy

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 100)

- zapalenie jelita grubego
- poważne problemy z wątrobą
- niewydolność nerek
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość)
- wysypka
- świąd

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zawał serca
- zapalenie trzustki
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub pęknięcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)
- utrata włosów (łysienie)
- zwiększenie stężenia białka w moczu (białkomocz)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4. Jak przechowywać lek Nintedanib Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister zawierający kapsułki jest otwarty lub że kapsułka jest pęknięta. W razie kontaktu z zawartością kapsułki należy niezwłocznie umyć ręce dużą ilością wody (patrz punkt 3).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

5. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nintedanib Accord

- Substancją czynną leku jest nintedanib. Każda kapsułka miękka zawiera ezylan nintedanibu w ilości równoważnej 150 mg nintedanibu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: triglicerydy średniołańcuchowe, makrogolibglicerole lauroilowe, lecytyna (E322) (patrz punkt 2)
Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol, dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)
Tusz nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), wodorotlenek amonu i glikol propylenowy (E1520)

Jak wygląda lek Nintedanib Accord i co zawiera opakowanie

Lek Nintedanib Accord 150 mg kapsułki to miękkie kapsułki żelatynowe długości około 18 mm, koloru brązowego, nieprzezroczyste, o podłużnym kształcie, z nadrukowanym czarnym tuszem napisem „F2”, zawierające zawiesinę o barwie od jaskrawo zielonkawożółtej do bladożółtej.

Lek Nintedanib Accord 150 mg kapsułki jest dostępny w pudełkach zawierających:

- blistry aluminium/aluminium z 30 i 60 kapsułkami miękkimi
- blistry aluminium/aluminium, podzielne na dawki pojedyncze i perforowane na wskroś, z 30 × 1 i 60 × 1 kapsułkami miękkimi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Polska

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht, Holandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.