

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Nintedanib Accord 100 mg mäkké kapsuly  
Nintedanib Accord 150 mg mäkké kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Nintedanib Accord 100 mg mäkké kapsuly

Jedna mäkká kapsula obsahuje nintedanib esilát zodpovedajúci 100 mg nintedanibu.

### Pomocná látka so známym účinkom

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

### Nintedanib Accord 150 mg mäkké kapsuly

Jedna mäkká kapsula obsahuje nintedanib esilát zodpovedajúci 150 mg nintedanibu.

### Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula).

### Nintedanib Accord 100 mg mäkké kapsuly

Broskyňovo sfarbená nepriehľadná podlhovastá mäkká želatínová kapsula veľkosti približne 16 mm, potlačená čiernym atramentom „JF1“ obsahujúca jasne zelenožltú až svetložltú suspenziu.

### Nintedanib Accord 150 mg mäkké kapsuly

Hnedo sfarbená nepriehľadná podlhovastá mäkká želatínová kapsula veľkosti približne 18 mm, potlačená čiernym atramentom „JF2“ obsahujúca jasne zelenožltú až svetložltú suspenziu.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Nintedanib Accord je indikovaný dospelým na liečbu systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (*Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease*, SSC-ILD).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou ochorení, pre ktoré je liek Nintedanib Accord schválený.

### Dávkovanie

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

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

### *Úpravy dávky*

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

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

V prípade prerušenia spôsobených zvýšením hodnôt aspartátaminotransferázy (AST) alebo alanínaminotransferázy (ALT) na úroveň > 3x hornej hranice normálu (ULN) sa po návrate úrovne transamináz na východiskové hodnoty má liečba liekom Nintedanib Accord znovu začať v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne), ktorá sa potom môže zvýšiť na plnú dávku (150 mg dvakrát denne) (pozri časti 4.4 a 4.8).

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Nintedanib Accord u detí vo veku 0–18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### *Starší pacienti (≥ 65 rokov)*

U starších pacientov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti lieku. Dávku nie je potreba *a-priori* upravovať na základe veku. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov je pravdepodobnejšie, že budú kvôli manažmentu vedľajších účinkov potrebovať zníženie dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (< 30 ml/min klírensu kreatinínu) sa bezpečnosť, účinnosť ani farmakokinetika nintedanibu neskúmali.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je odporúčaná dávka lieku Nintedanib Accord 100 mg dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín. U pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je potrebné zvážiť prerušenie liečby alebo ukončenie z dôvodu vyriešenia nežiaducich účinkov. U pacientov s poruchou funkcie pečene s klasifikáciou Child-Pugh B a C sa bezpečnosť a účinnosť lieku Nintedanib Accord neskúmala. Liečba pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) a závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) liekom Nintedanib Accord sa neodporúča (pozri časť 5.2).

### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

##### *Diarea*

V klinických skúšaní (pozri časť 5.1) bola najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou gastrointestinálneho traktu diarea (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov bola táto nežiaduca reakcia miernej až stredne silnej intenzity a vyskytla sa v priebehu prvých 3 mesiacov liečby.

Po uvedení na trh boli hlásené závažné prípady diarey vedúce k dehydratácii a poruchám elektrolytovej rovnováhy. Pacientov treba začať liečiť pri prvých príznakoch poskytnutím dostatočnej hydratácie a podaním antidiarík, napr. loperamidu, a môže si vyžadovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba nintedanibom sa môže obnoviť v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne) alebo v plnej dávke (150 mg dvakrát denne). V prípade, že napriek symptomatickej liečbe silná diarea pretrváva, liečba nintedanibom sa má ukončiť.

##### *Nevolnosť a vracanie*

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

Ak napriek náležitej podpornej starostlivosti (vrátane antiemetickej liečby) príznaky pretrvávajú, môže sa vyžadovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba sa môže obnoviť v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne) alebo v plnej dávke (150 mg dvakrát denne). V prípade, že závažné príznaky pretrvávajú, liečba nintedanibom sa má ukončiť.

#### Funkcia pečene

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

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

Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (ALT, AST, krvná alkalická fosfatáza (ALP), gama-glutamyltransferáza (GGT), pozri časť 4.8) a bilirubínu bolo vo väčšine prípadov po znížení alebo prerušení dávky reverzibilné. Ak sa namerajú zvýšené hodnoty transamináz (AST alebo ALT)

> 3x ULN, odporúča sa dávku znížiť alebo liečbu nintedanibom prerušiť a pacienta intenzívne

monitorovať. Po návrate transamináz na východiskové hodnoty sa liečba nintedanibom môže obnoviť v plnej dávke (150 mg dvakrát denne) alebo znovu začať pri zníženej dávke (100 mg dvakrát denne) s nasledujúcim zvýšením na plnú dávku (pozri časť 4.2). Ak sú so zvýšením hodnôt pečeňových testov spojené klinické znaky alebo príznaky poškodenia pečene, napr. žltacka, liečba nintedanibom sa má natrvalo ukončiť. Treba preskúmať alternatívne príčiny zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov.

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (< 65 kg), ázijskí pacienti a pacientky majú vyššie riziko zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov. Expozícia nintedanibu sa lineárne zvyšovala s vekom pacienta, čo môže takisto spôsobovať vyššie riziko vzniku zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov (pozri časť 5.2). Odporúča sa, aby pacienti s týmito rizikovými faktormi boli intenzívne monitorovaní.

#### Funkcia obličiek

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

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

#### Hemorágia

Inhibícia receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGFR) sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania.

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

#### Arteriálne tromboembolické udalosti

Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktomyokardu alebo nedávnou mozgovou príhodou v anamnéze. V klinických skúšaní boli arteriálne tromboembolické udalosti hlásené zriedkavo (nintedanib 2,5 % oproti placebo 0,7 % pre INPULSIS; nintedanib 0,9 % oproti placebo 0,9 % pre INBUILD; nintedanib 0,7 % oproti placebo 0,7 % pre SENCIS). V skúšaní INPULSIS sa u vyššieho percenta pacientov v skupine s nintedanibom (1,6 %) vyskytol infarktomyokardu v porovnaní so skupinou s placebom (0,5 %), kým nežiaduce udalosti svedčiacie o ischemickom ochorení srdca boli medzi skupinou s nintedanibom a skupinou s placebom vyvážené. V skúšaní INBUILD sa infarktomyokardu pozoroval s nízkou frekvenciou: nintedanib 0,9 % oproti placebo 0,9 %. V skúšaní SENCIS sa infarktomyokardu pozoroval s nízkou frekvenciou v skupine s placebom (0,7 %) a nepozoroval sa v skupine liečenej nintedanibom. Pri liečbe pacientov s vyšším kardiovaskulárnym rizikom vrátane známeho ochorenia koronárnych artérií treba postupovať opatrne. U pacientov, u ktorých sa vyvinú znaky alebo príznaky akútnej ischemie myokardu, treba zvážiť prerušenie liečby.

#### Aneurizmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuriziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby nintedanibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneurizma v anamnéze.

#### Venóznym tromboembolizmus

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

mať pacienti zvýšené riziko tromboembolických udalostí.

#### Perforácie gastrointestinálneho traktu a ischemická kolitída

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

#### Proteinúria nefrotického rozsahu a trombotická mikroangiopatia

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

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

#### Hypertenzia

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

#### Pľúcna hypertenzia

Údaje o používaní nintedanibu u pacientov s pľúcnou hypertenziou sú obmedzené. Pacienti s významnou pľúcnou hypertenziou (srdcový index  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>, parenterálne podávanie epoprostenolu/treprostínilu alebo významné pravostranné srdcové zlyhanie) boli vylúčení zo skúšaní INBUILD a SENCIS.

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

#### Komplikácie hojenia rán

V klinických skúšaníach nebol pozorovaný žiadny zvýšený výskyt zhoršeného hojenia rán. Vychádzajúc z mechanizmu účinku môže nintedanib komplikovať hojenie rany. Žiadne vyhradené štúdie skúmajúce účinok nintedanibu na hojenie rán neboli vykonané. Liečba nintedanibom sa má preto iniciovať alebo – v prípade perioperačného prerušenia – obnoviť na základe klinického posúdenia adekvátneho hojenia rany.

#### Spoločné podávanie s pirfenidónom

V špecializovanej farmakokinetickej štúdiu sa skúmala súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom u pacientov s IPF. Na základe týchto výsledkov sa nezistil žiadny dôkaz relevantných farmakokinetických liekových interakcií medzi nintedanibom s pirfenidónom pri ich súbežnom podávaní (pozri časť 5.2). Keďže bezpečnostné profily oboch liekov sú podobné, je možné očakávať aditívne nežiaduce reakcie vrátane gastrointestinálnych a

pečeňových nežiaducich účinkov. Pomer prínosu a rizika súbežnej liečby pirfenidónom nebol stanovený.

#### Účinok na interval QT

V programe klinickej štúdie sa pri nintedanibe nepozoroval žiadny dôkaz predĺženia intervalu QT (časť 5.1). Keďže je známe, že niektoré inhibítory tyrozínkinázy majú vplyv na interval QT, pri podávaní nintedanibu pacientom, u ktorých môže dôjsť k predĺženiu intervalu QTc, treba postupovať obozretné.

#### Alergická reakcia

Je známe, že dietetické sójové produkty spôsobujú u osôb s alergiou na sóju alergické reakcie vrátane závažnej anafylaxie. Pacienti, u ktorých je známa alergia na arašidový proteín, majú zvýšené riziko závažných reakcií na sójové prípravky.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### P-glykoproteín (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (pozri časť 5.2). Vo vyhradenej štúdiu liekových interakcií spoločné podávanie s potentným inhibítorom P-gp ketokonazolom zvýšilo expozíciu nintedanibu 1,61-násobne podľa AUC a 1,83-násobne podľa  $C_{max}$ . V štúdiu liekových interakcií s potentným induktorom P-gp rifampicínom sa expozícia nintedanibu znížila na 50,3 % podľa AUC a na 60,3 % podľa  $C_{max}$  pri spoločnom podaní s rifampicínom v porovnaní so samotným nintedanibom. Potentné inhibítory P-gp (napr. ketokonazol, erytromycín alebo cyklosporín) môžu v prípade spoločného podania s nintedanibom zvýšiť expozíciu nintedanibu. V takýchto prípadoch treba pacientov intenzívne monitorovať z hľadiska znášanlivosti nintedanibu. Manažment nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby nintedanibom (pozri časť 4.2).

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

#### Cytochrómové (CYP) enzýmy

Iba malý rozsah biotransformácie nintedanibu sa skladal z CYP dráh. Nintedanib a jeho metabolity, BIBF 1202 obsahujúci podiel voľnej kyseliny a jeho glukuronid BIBF 1202 glukuronid, v predklinických štúdiách neinhibovali ani neindukovali CYP enzýmy (pozri časť 5.2).

Pravdepodobnosť liekových interakcií s nintedanibom na základe metabolizmu prostredníctvom CYP sa preto považuje za nízku.

#### Spoločné podávanie s inými liekmi

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

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

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Nintedanib môže u ľudí spôsobovať poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby počas liečby nintedanibom zabránili vzniku gravidity a aby používali vysoko účinné antikoncepčné metódy na začiatku liečby, počas liečby, ako aj minimálne 3 mesiace po užití poslednej dávky nintedanibu. Nintedanib významne neovplyvňuje plazmatickú expozíciu etinylestradiolu a levonorgestrelu (pozri časť 5.2). Účinnosť perorálnych hormonálnych kontraceptív môže

byť znížená vracaním a/alebo hnačkou alebo inými stavmi, pri ktorých môže byť ovplyvnená absorpcia. Ženám užívajúcim perorálne hormonálne kontraceptíva, u ktorých sa vyskytnú tieto stavy, treba odporučiť, aby používali alternatívnu vysoko účinnú antikoncepčnú metódu.

#### Gravidita

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

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

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

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

Na základe predklinických skúmaní neexistuje dôkaz o zhoršení mužskej fertility (pozri časť 5.3). Zo štúdií subchronickej a chronickej toxicity nevyplyva žiadny záver, že by u samičiek potkanov došlo k zhoršeniu fertility pri úrovni systémovej expozície porovnateľnej s expozíciou pri maximálnej odporúčanej ľudskej dávke (MRHD) 150 mg dvakrát denne (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn profilu bezpečnosti

V klinických štúdiách a počas skúseností po uvedení lieku na trh patrili medzi najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spájané s užívaním nintedanibu diarea, nevoľnosť a vracanie, bolesť brucha, znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti a zvýšenie pečenej enzýmov.

Pre informácie o manažmente vybraných nežiaducich reakcií pozri časť 4.4.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 poskytuje súhrn nežiaducich liekových reakcií podľa tried orgánových systémov (SOC) v slovníku MedDRA a kategóriu frekvencií použitím nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).



**Tabuľka 1: Súhrn nežiaducich reakcií lieku podľa kategórie frekvencií**

| Trieda orgánových systémov<br>Preferovaný termín | Frekvencia                 |   |   |
|--|----------------------------|---|---|
|  | Idiopatická pľúcna fibróza | Iné chronické fibrotizujúceILD s progresívnym fenotypom | Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>       |                            |   |   |
| Trombocytopénia                                  | menej časté                | menej časté   | menej časté   |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>              |                            |   |   |
| Zníženie telesnej hmotnosti                      | časté                      | časté   | časté   |
| Znížená chuť do jedla                            | časté                      | veľmi časté   | časté   |
| Dehydratácia                                     | menej časté                | menej časté   | neznáme   |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>         |                            |   |   |
| Infarkt myokardu                                 | menej časté                | menej časté   | neznáme   |
| <b>Poruchy ciev</b>                              |                            |   |   |
| Krvácanie (pozri časť 4.4)                       | časté                      | časté   | časté   |
| Hypertenzia                                      | menej časté                | časté   | časté   |
| Aneurizmy a arteriálne disekcie                  | neznáme                    | neznáme   | neznáme   |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>       |                            |   |   |
| Diarea   | veľmi časté                | veľmi časté   | veľmi časté   |
| Nevoľnosť  | veľmi časté                | veľmi časté   | veľmi časté   |
| Bolesť brucha                                    | veľmi časté                | veľmi časté   | veľmi časté   |
| Vracanie   | časté                      | veľmi časté   | veľmi časté   |
| Pankreatitída                                    | menej časté                | menej časté   | neznáme   |
| Kolitída   | menej časté                | menej časté   | menej časté   |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>            |                            |   |   |
| Poškodenie pečene spôsobené liekom               | menej časté                | časté   | menej časté   |
| Zvýšenie pečeňových enzýmov                      | veľmi časté                | veľmi časté   | veľmi časté   |
| Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT)            | časté                      | veľmi časté   | časté   |
| Zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST)          | časté                      | časté   | časté   |
| Zvýšenie gama-glutamyltransferázy (GGT)          | časté                      | časté   | časté   |
| Hyperbilirubinémia                               | menej časté                | menej časté   | neznáme   |
| Zvýšenie krvnej alkalickéj fosfatázy (ALP)       | menej časté                | časté   | časté   |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>         |                            |   |   |
| Vyrážka  | časté                      | časté   | menej časté   |
| Pruritus   | menej časté                | menej časté   | menej časté   |
| Alopécia   | menej časté                | menej časté   | neznáme   |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>         |                            |   |   |
| Zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4)               | neznáme                    | neznáme   | menej časté   |
| Proteinúria                                      | menej časté                | menej časté   | neznáme   |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                 |                            |   |   |
| Bolesť hlavy                                     | časté                      | časté   | časté   |

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### *Diarea*

V klinických skúšaniach (pozri časť 5.1) bola diarea najčastejšie hlásenou gastrointestinálnou udalosťou. U väčšiny pacientov bola táto udalosť miernej až stredne silnej intenzity. Viac než dve tretiny pacientov, u ktorých sa diarea vyskytla, hlásili jej prvý výskyt už počas prvých troch mesiacov liečby. U väčšiny pacientov boli udalosti riešené podaním antidiaróik, znížením dávky alebo prerušením liečby (pozri časť 4.4). Prehľad udalostí diarey hlásených v klinických skúšaniach je uvedený v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Diarea v klinických skúšaniach trvajúcich 52 týždňov**

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

### *Zvýšenie pečeňových enzýmov*

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

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

### *Krvácanie*

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

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

### *Proteinúria*

V klinických skúšaniach bola frekvencia pacientov, u ktorých sa vyskytla proteinúria, nízka a porovnateľná medzi liečebnými skupinami (nintedanib 0,8 % oproti placebo 0,5 % pre INPULSIS; nintedanib 1,5 % oproti placebo 1,8 % pre INBUILD; nintedanib 1,0 % oproti placebo 0,0 % pre SENSCIS). V klinických skúšaniach nebol hlásený nefrotický syndróm. Po uvedení na trh bolo hlásených veľmi málo prípadov proteinúrie nefrotického rozsahu s

poruchou funkcie obličiek alebo bez nej. Histologické nálezy boli v individuálnych prípadoch konzistentné s glomerulárnou mikroangiopatiou renálnymi trombami alebo bez nich. Po ukončení liečby nintedanibom sa pozorovalo zvrátenie príznakov, v niektorých prípadoch so zvyškovou proteinúriou. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky nefrotického syndrómu sa má zväziť ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

Nintedanib je nízkomolekulový inhibítor tyrozínkinázy, zahŕňajúci receptory rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGFR)  $\alpha$  a  $\beta$ , receptory fibroblastového rastového faktora (FGFR 1-3) a VEGFR 1-3. Nintedanib navyše inhibuje kinázy Lck (tyrozínproteínkinázu špecifickú pre lymfocyty), Lyn (tyrozínproteínkinázu lyn), Src (protoonkogén tyrozínproteínkinázu src) a CSF1R (receptor pre faktor 1 stimulujúci rast kolónií). Nintedanib sa kompetitívne viaže na väzbové miesto adenozintrifosfátu (ATP) týchto kináz a blokuje intracelulárne signalizačné kaskády, pre ktoré sa preukázalo, že sú zapojené do patogenézy remodelovania fibrotického tkaniva pri intersticiálnej pľúcnej chorobe.

#### Farmakodynamické účinky

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

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)*

Klinická účinnosť nintedanibu sa skúmala u pacientov s IPF v 3. fáze dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií s rovnakým dizajnom (INPULSIS-1 (1199.32)

a INPULSIS-2 (1199.34)) . Zo štúdií boli vylúčení pacienti s predpokladanou východiskovou hodnotou FVC < 50 % alebo predpokladanou východiskovou hodnotou difúznej pľúcnej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO, korigovanou pre hemoglobín) < 30 % . Pacienti boli randomizovaní v pomere 3

: 2 na liečbu nintedanibom 150 mg alebo placebo dvakrát denne po dobu 52 týždňov.

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

### Ročná miera poklesu hodnoty FVC

U pacientov užívajúcich nintedanib bola ročná miera poklesu hodnoty FVC (v ml) v porovnaní s pacientmi s placebo výrazne znížená. Účinok liečby bol v oboch skúšaních konzistentný. Jednotlivé aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) v skúšaních INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny**

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

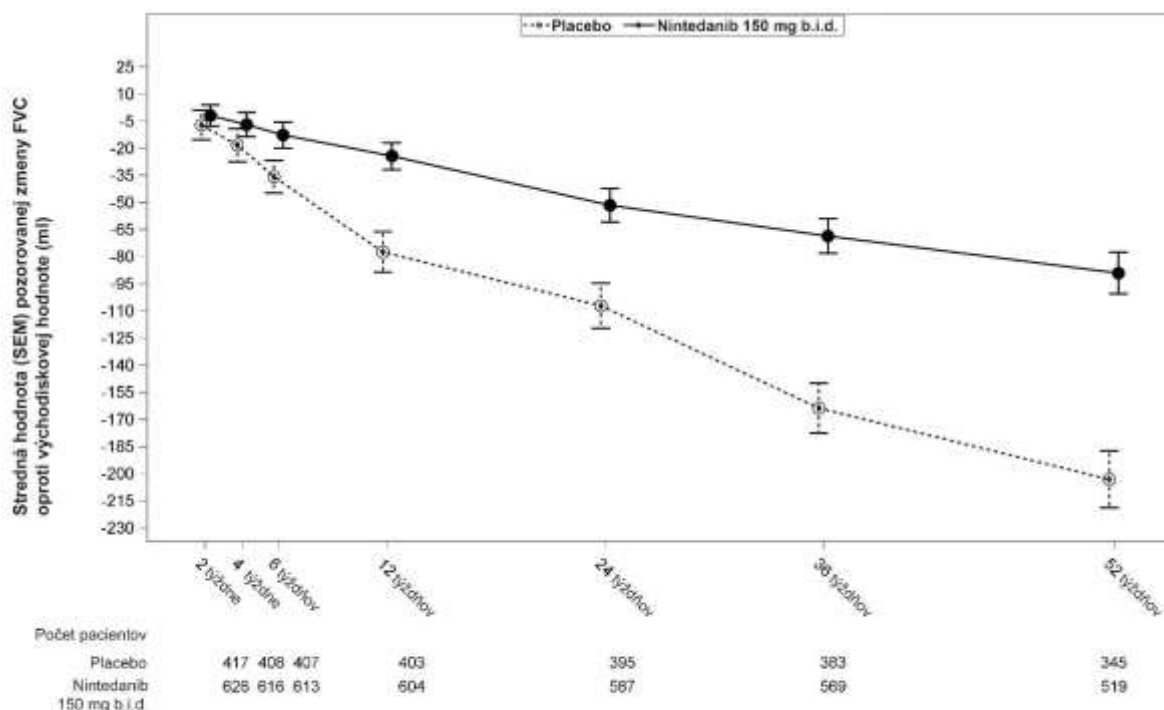
<sup>1</sup>Odhadnuté na základe regresného modelu s náhodným koeficientom (RCR).

CI: interval spoľahlivosti

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

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

**Obrázok 1: Stredná hodnota (SEM) pozorovanej zmeny hodnoty FVC v priebehu času oproti východiskovej hodnote (ml), súhrn štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2**



b.i.d. = dvakrát denne

#### Analýza FVC respondérov

V oboch skúšaní INPULSIS bol podiel FVC respondérov, ktorí sú definovaní ako pacienti s predpovedaným absolútnym percentuálnym poklesom hodnoty FVC najviac 5 % (prahová hodnota svedčiacia o zvyšujúcom sa riziku úmrtnosti na IPF), signifikantne vyšší v skupine s nintedanibom v porovnaní s placebom. Podobné výsledky boli pozorované v analýzach používajúcich konzervatívnu prahovú hodnotu 10 %. Jednotlivé aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Podiel FVC respondérov v 52. týždni v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny**

|  | INPULSIS-1 |                                 | INPULSIS-2 |                                 | INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje |                                 |
|--|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
|  | Placebo    | Nintedanib 150 mg dvakrát denne | Placebo    | Nintedanib 150 mg dvakrát denne | Placebo                               | Nintedanib 150 mg dvakrát denne |
| Počet analyzovaných pacientov          | 204        | 309                             | 219        | 329                             | 423                                   | 638                             |
| <b>5 % prah</b>                        |            |                                 |            |                                 |                                       |                                 |
| Počet (%) FVC respondérov <sup>1</sup> | 78 (38,2)  | 163 (52,8)                      | 86 (39,3)  | 175 (53,2)                      | 164 (38,8)                            | 338 (53,0)                      |
| Porovnanie s placebom                  |            |                                 |            |                                 |                                       |                                 |
| Pomer pravdepodobností                 |            | 1,85                            |            | 1,79                            |                                       | 1,84                            |

|  |            |              |            |              |            |              |
|--|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| 95 % CI                                |            | (1,28; 2,66) |            | (1,26; 2,55) |            | (1,43; 2,36) |
| p-hodnota <sup>2</sup>                 |            | 0,0010       |            | 0,0011       |            | < 0,0001     |
| <b>10 % prah</b>                       |            |              |            |              |            |              |
| Počet (%) FVC respondérov <sup>1</sup> | 116 (56,9) | 218 (70,6)   | 140 (63,9) | 229 (69,6)   | 256 (60,5) | 447 (70,1)   |
| Porovnanie s placebom                  |            |              |            |              |            |              |
| Pomer pravdepodobnosti                 |            | 1,91         |            | 1,29         |            | 1,58         |
| 95 % CI                                |            | (1,32; 2,79) |            | (0,89; 1,86) |            | (1,21; 2,05) |
| p-hodnota <sup>2</sup>                 |            | 0,0007       |            | 0,1833       |            | 0,0007       |

<sup>1</sup>Pacienti odpovedajúci na liečbu (respondéri) sú takí, ktorí nemajú žiadny absolútny pokles väčší ako 5 % alebo väčší ako 10 % predpovedanej percentuálnej hodnoty FVC, v závislosti od prahovej hodnoty a s hodnotením FVC v 52. týždni.

<sup>2</sup>Na základe logistickej regresie.

#### Čas do progresie ( $\geq 10$ % absolútneho poklesu % predpokladanej hodnoty FVC alebo smrť)

V oboch štúdiách INPULSIS bolo u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s placebom riziko progresie štatisticky výrazne znížené. V súhrnnej analýze bolo u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s placebom HR 0,60 indikujúce 40 % zníženie rizika progresie.

**Tabuľka 5: Frekvencia pacientov s absolútnym poklesom predpokladanej % hodnoty FVC  $\geq 10$  % alebo smrť počas 52 týždňov a čas do progresie v skúškaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny**

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

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

<sup>2</sup>Na základe log-rank testu.

<sup>3</sup>Na základe Coxovho regresného modelu.

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

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

#### Čas do prvej akútnej exacerbácie IPF

V súhrnnej analýze skúšaní INPULSIS mali pacienti, ktorým bol podávaný nintedanib, číselne nižšie riziko akútnej exacerbácie v porovnaní s pacientmi na placebe. Individuálne aj súhrnné

výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Analýza frekvencie pacientov s akútnou exacerbáciou IPF počas 52 týždňov a času do prvej exacerbácie na základe udalostí hlásených skúšajúcim v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny**

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

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

<sup>2</sup>Na základe log-rank testu.

<sup>3</sup>Na základe Coxovho regresného modelu.

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

#### Analýza prežívania

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

**Tabuľka 7: Úmrtnosť zo všetkých príčin počas 52 týždňov v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny**

|                                    | INPULSIS-1 |                                  | INPULSIS-2 |                                  | INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje |                                  |
|------------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
|                                    | Placebo    | Ninte danib 150 mg dvakrát denne | Placebo    | Ninte danib 150 mg dvakrát denne | Placebo                               | Ninte danib 150 mg dvakrát denne |
| Počet pacientov s rizikom          | 204        | 309                              | 219        | 329                              | 423                                   | 638                              |
| Pacienti s udalosťami, N (%)       | 13 (6,4)   | 13 (4,2)                         | 20 (9,1)   | 22 (6,7)                         | 33 (7,8)                              | 35 (5,5)                         |
| Porovnanie s placebom <sup>1</sup> |            |                                  |            |                                  |                                       |                                  |
| p-hodnota <sup>2</sup>             |            | 0,2880                           |            | 0,2995                           |                                       | 0,1399                           |

|                           |  |              |  |              |  |              |
|---------------------------|--|--------------|--|--------------|--|--------------|
| Pomer rizika <sup>3</sup> |  | 0,63         |  | 0,74         |  | 0,70         |
| 95 % CI                   |  | (0,29; 1,36) |  | (0,40; 1,35) |  | (0,43; 1,12) |

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

<sup>2</sup>Na základe log-rank testu.

<sup>3</sup>Na základe Coxovho regresného modelu.

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

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

#### Pacienti s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc (INSTAGE)

INSTAGE bolo multicentrické, multinárodné, prospektívne, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s paralelnými skupinami u pacientov s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc (predpokladaná hodnota DLCO  $\leq$  35 %) trvajúce 24 týždňov. 136 pacientov sa liečilo monoterapiou nintedanibom. Výsledok primárneho koncového ukazovateľa ukázal zníženie celkového skóre respiračného dotazníka SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) o -0,77 jednotky

v 12. týždni na základe upravenej priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote. Post hoc porovnanie preukázalo, že pokles hodnoty FVC u týchto pacientov bol konzistentný s poklesom hodnoty FVC u pacientov s menej pokročilým ochorením liečených nintedanibom v skúšaniach INPULSIS fázy III.

Profil bezpečnosti a znášanlivosti nintedanibu u pacientov s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc bol konzistentný s profilom pozorovaným v skúšaniach INPULSIS fázy III.

#### Dodatočné údaje zo skúšania INJOURNEY fázy IV s podávaním nintedanibu v dávke 150 mg dvakrát denne a doplnkového pirfenidónu po dobu 12 týždňov

Súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom sa skúmala v prieskumnom, otvorenom, randomizovanom skúšaní s podávaním nintedanibu v dávke 150 mg dvakrát denne s doplnkovým pirfenidónom (titrovaným na 801 mg trikrát denne) v porovnaní s podávaním samotného nintedanibu v dávke 150 mg dvakrát denne u 105 randomizovaných pacientov po dobu 12 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol percentuálny podiel pacientov s gastrointestinálnymi nežiaducimi účinkami od začiatku skúšania do 12. týždňa.

Gastrointestinálne nežiaduce účinky boli časté a v súlade so stanoveným bezpečnostným profilom jednotlivých zložiek. Hnačka, nevoľnosť a vracanie boli najčastejšími nežiaducimi účinkami hlásenými u pacientov liečených pirfenidónom pridaným k nintedanibu oproti pacientom liečeným samotným nintedanibom.

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

s -40,9 (31,4) ml u pacientov liečených samotným nintedanibom (n = 44).

#### Ostatné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne ochorenia (ILD) s progresívnym fenotypom

Klinická účinnosť nintedanibu sa skúmala u pacientov s inými chronickými fibrotizujúcimiILD s progresívnym fenotypom v dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní

III. fázy (INBUILD). Pacienti s IPF boli vylúčení. Pacienti s klinickou diagnózou chronického fibrotizujúcehoILD ochorenia boli zaradení, ak mali na skene počítačovou tomografiou s



vysokým rozlíšením (HRCT) relevantný rozsah fibrózy (viac ako 10 % fibrotických zmien) a preukazovali klinické prejavy progresie (definované ako pokles hodnoty FVC  $\geq 10\%$ , pokles hodnoty FVC  $\geq 5\%$  a  $<10\%$  so zhoršujúcimi sa príznakmi alebo snímkami, alebo zhoršujúcimi sa príznakmi a zhoršujúcimi sa snímkami počas 24 mesiacov pred vyšetrením). Pacienti museli mať hodnotu FVC vyššiu alebo rovnú 45 % predpokladanej hodnoty a hodnotu DLCO o 30 % menej ako 80 % predpokladanej hodnoty. Pacienti museli mať progresiu napriek liečbe, považovanej za vhodnú v rámci klinickej praxe pre relevantnéILD daného pacienta.

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

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

Priemerný (štandardná odchýlka [SD, min-max]) vek pacientov bol 65,8 (9,8; 27–87) rokov a (15,6; 42–137) predpokladanej priemernej percentuálnej hodnoty. Základné klinické diagnózyILD v skupinách zastúpené v skúšaní bola pneumonitída z precitlivenosti (26,1%), autoimunitnéILD (25,6 %), idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia (18,9 %), neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia (17,2 %) a inéILD (12,2 %).

Skúšanie INBUILD nebolo navrhnuté ani nemalo dostatočný počet účastníkov na poskytnutie dôkazu prínosu nintedanibu u podskupín so špecifickými diagnózami. V podskupinách založených na diagnózachILD boli preukázané konzistentné účinky. Skúsenosti s nintedanibom v prípade veľmi zriedkavých progresívnych fibrotizujúcichILD sú obmedzené.

#### Ročná miera poklesu hodnoty FVC

Ročná miera poklesu hodnoty FVC (v ml) bola počas 52 týždňov výrazne znížená o 107,0 ml u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (tabuľka 8), čo zodpovedalo relatívnemu liečebnému účinku 57,0 %.

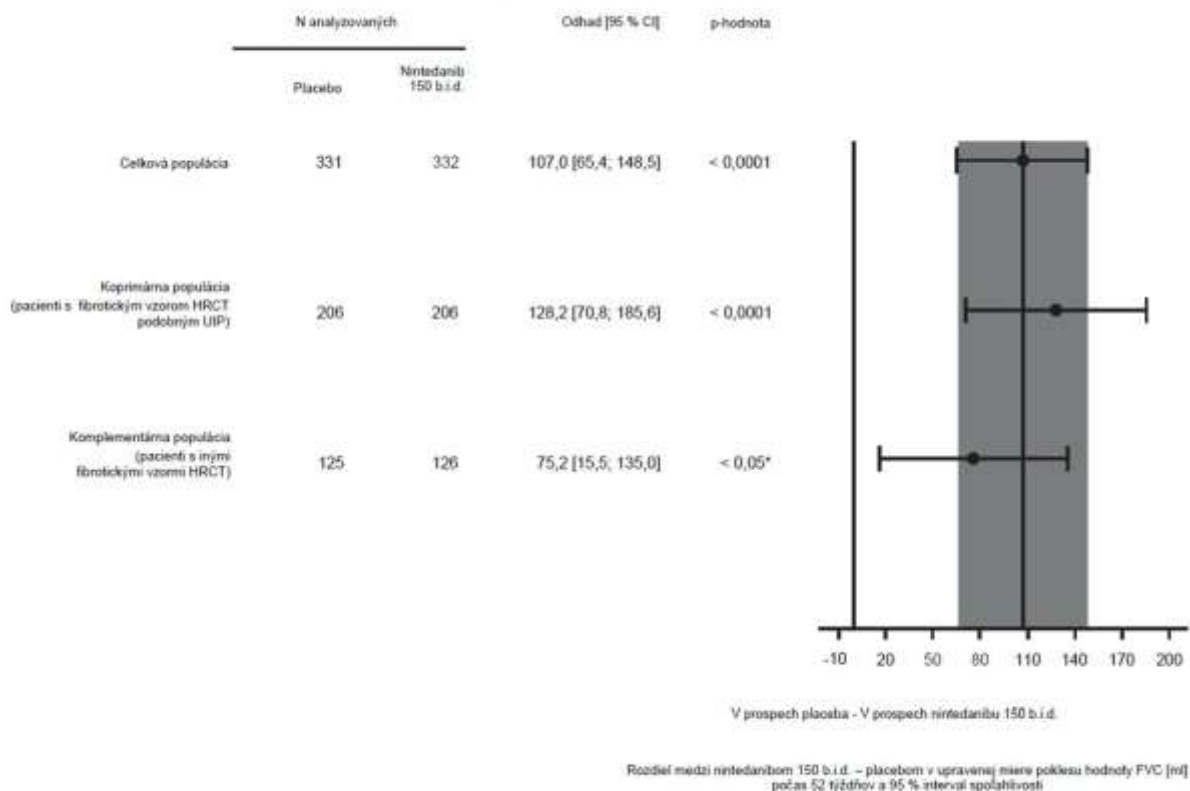
**Tabuľka 8: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) počas 52 týždňov**

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

<sup>1</sup>Na základe regresného modelu s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, nálezu z vyšetrenia HRCT, pevných kontinuálnych účinkov času, východiskovej hodnoty FVC [ml] a vrátane interakcií liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času

Podobné výsledky sa pozorovali v koprímárnej populácii pacientov s fibrotickým obrazom podobným UIP na HRCT. Liečebný účinok bol konzistentný v komplementárnej populácii pacientov s inými fibrotickými zmenami na HRCT (interakčná p-hodnota 0,2268) (obrázok 2).

**Obrázok 2** Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) v populáciách pacientov počas 52 týždňov (Forest plot graf)



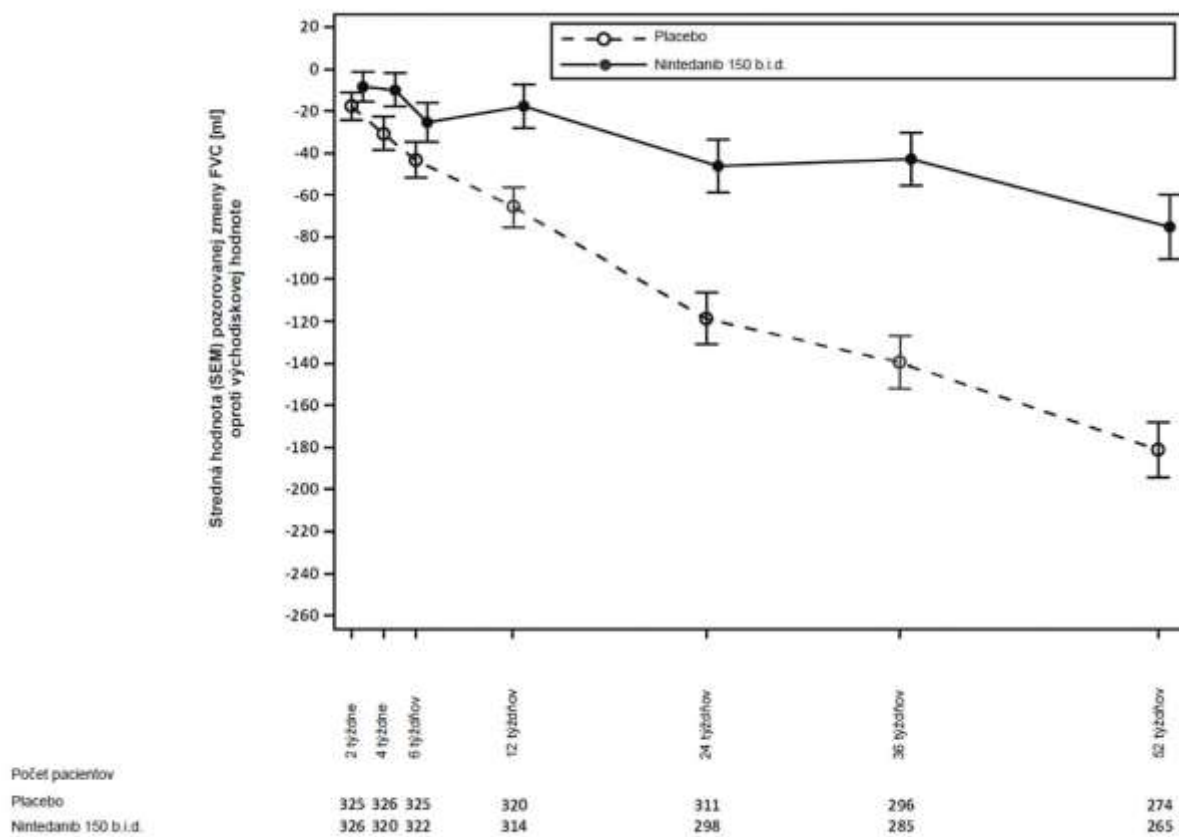
\* nominálna p-hodnota (p = 0,014)

b.i.d. = dvakrát denne

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

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

**Obrázok 3** Stredná hodnota (SEM) pozorovanej zmeny hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov



b.i.d. = dvakrát denne

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

#### Analýza FVC respondérov

Podiel FVC respondérov, definovaných ako pacientov s predpokladaným relatívnym poklesom predikovanej hodnoty nižším ako 5 % bol vyšší v skupine s nintedanibom v porovnaní s placebom. Podobné výsledky sa pozorovali v analýzach používajúcich prahovú hodnotu 10 % (tabuľka 9).

**Tabuľka 9: Podiel FVC respondérov v 52. týždni v skúšaní INBUILD**

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

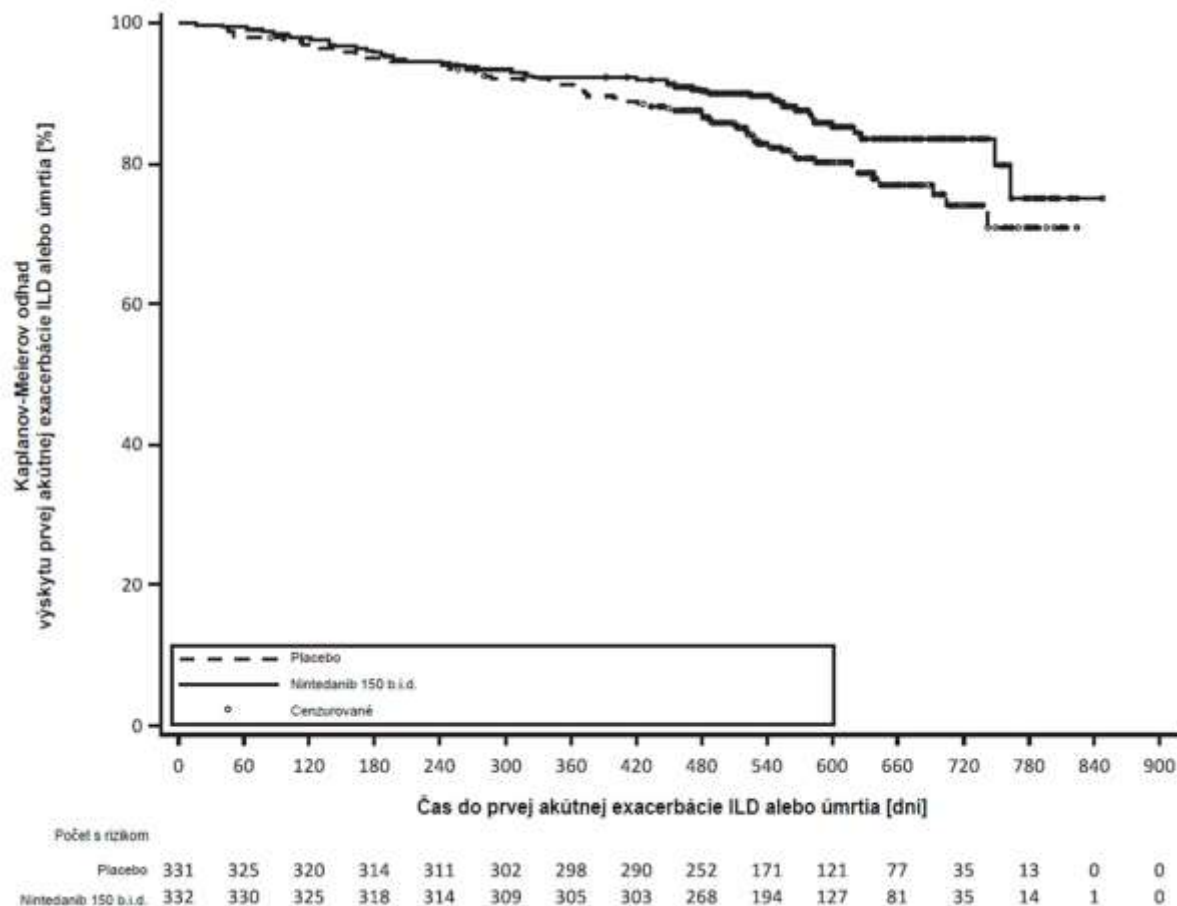
<sup>1</sup>Pacienti odpovedajúci na liečbu (respondéri) sú takí, ktorí nemajú žiadny relatívny pokles väčší ako 5 % alebo väčší ako 10 % percentuálnej hodnoty, v závislosti od prahovej hodnoty a s hodnotením FVC v 52. týždni (pacienti s chýbajúcimi údajmi v 52. týždni sa nepovažovali za respondérov).

<sup>2</sup>Na základe logistického modelu regresie s predpokladanou kontinuálnou kovariantnou východiskovou percentuálnou hodnotou FVC a binárnym kovariantným nálezom na HRCT

#### Čas do prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtia

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

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



b.i.d. = dvakrát denne

#### Analýza prežívania

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

#### Čas do progresie ( $\geq 10$ % absolútneho poklesu % predpokladanej hodnoty FVC) alebo úmrtie

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

#### Kvalita života

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

Upravená priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v skóre domény príznakov dyspnoe v dotazníku život s pľúcnou fibrózou (*Living with Pulmonary Fibrosis*, L-PF) v 52. týždni bola 4,28 v skupine s nintedanibom v porovnaní so 7,81 v skupine s placebom.

Upravený priemerný rozdiel medzi skupinami bol -3,53 (95 % CI: -6,14; -0,92; nominálna

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

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

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

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

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

#### Ročná miera poklesu hodnoty FVC

Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) bola počas 52 týždňov výrazne znížená o 41,0 ml u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (tabuľka 10), čo zodpovedalo relatívnemu liečebnému účinku 43,8 %.

**Tabuľka 10: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) počas 52 týždňov**

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

<sup>1</sup>Na základe regresného modelu s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, stavu ATA, pohlavia, pevnými kontinuálnymi účinkami času, východiskovej hodnoty FVC (ml), veku, výšky a vrátane interakcií liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času. Náhodný účinok bol zahnutý pre zachytenie špecifické pre pacienta a čas. Chyby v rámci pacienta boli modelované

neštruktúrovanou maticou variancie- kovariancie. Variabilita medzi jednotlivými pacientmi bola modelovaná maticou variancie-komponenty variancie-kovariancie.

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

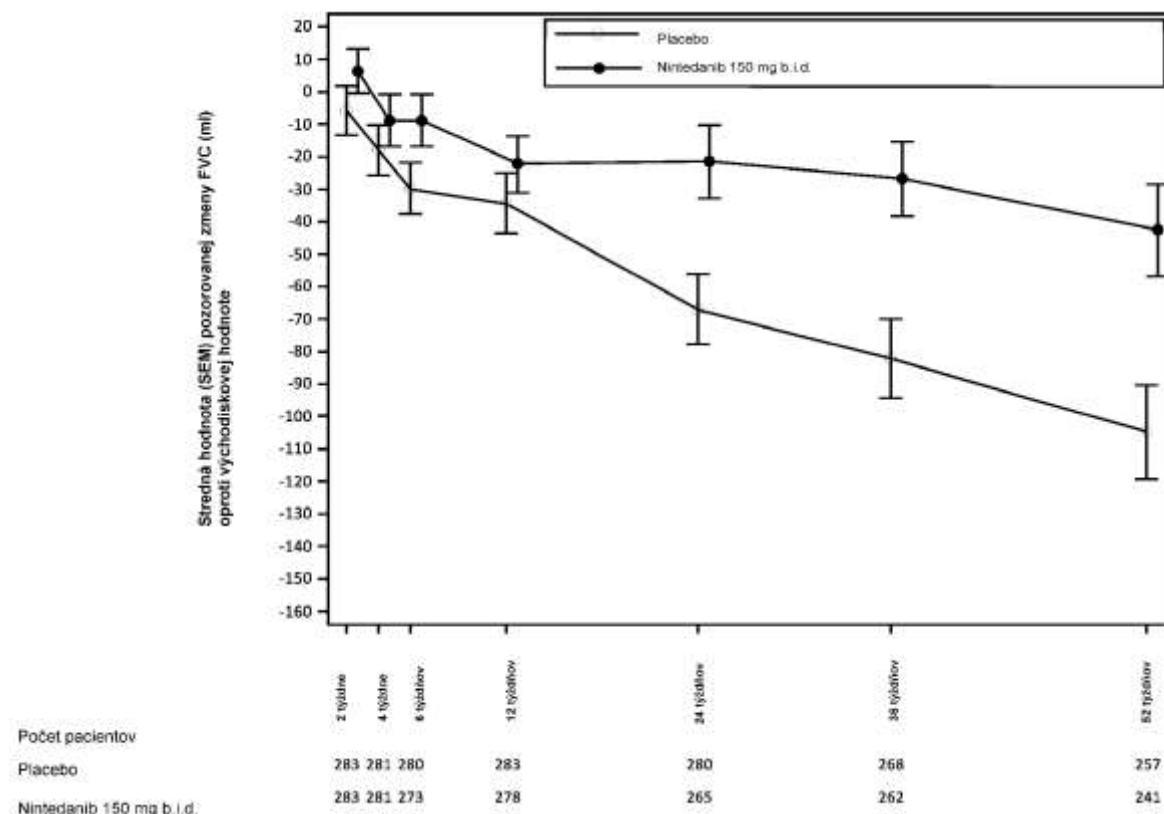
Podobné účinky boli navyše pozorované na ďalších koncových ukazovateľoch funkcie pľúc, napr. absolútna zmena oproti východiskovej hodnote FVC v ml v 52. týždni (obrázok 5 a tabuľka 11)

a predpokladaná miera poklesu hodnoty FVC v % počas 52 týždňov (tabuľka 12), poskytujúce ďalšie potvrdenie účinkov nintedanibu na spomalenie progresie SSc-ILD. Navyše malo menej pacientov

v skupine s nintedanibom absolútny predpokladaný pokles hodnoty FVC > 5 % (20,6 % v skupine s nintedanibom oproti 28,5 % v skupine s placebom, OR = 0,65, p = 0,0287). Relatívny pokles hodnoty FVC v ml > 10 % bol porovnateľný medzi oboma skupinami (16,7 % v skupine s nintedanibom oproti 18,1 % v skupine s placebom, OR = 0,91, p = 0,6842). V týchto analýzach boli chýbajúce hodnoty FVC v 52. týždni zadané ako najhoršie pacientove hodnoty počas liečby.

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

**Obrázok 5: Stredná hodnota (SEM) pozorovanej zmeny hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov**



b.i.d. = dvakrát denne

**Tabuľka 11: Absolútna zmena hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote v 52. týždni**

|   | Placebo        | Nintedanib<br>150 mg dvakrát denne |
|---|----------------|------------------------------------|
| Počet analyzovaných pacientov   | 288            | 288                                |
| Priemerná východisková hodnota (SD)   | 2541,0 (815,5) | 2458,5 (735,9)                     |
| Priemerná <sup>1</sup> (SE) zmena oproti východiskovej hodnote v 52. týždni | -101,0 (13,6)  | -54,6 (13,9)                       |
| Porovnanie s placebom   |                |                                    |
| Priemerná hodnota <sup>1</sup>  |                | 46,4                               |
| 95 % CI   |                | (8,1; 84,7)                        |
| p-hodnota   |                | < 0,05                             |

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

**Tabuľka 12: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (predpokladané %) počas 52 týždňov**

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

<sup>1</sup>Na základe regresného modelu s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, stavu ATA, pevnými kontinuálnymi účinkami času, východiskovej hodnoty FVC [pred. %] a vrátane interakcií liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času. Náhodný účinok bol zahrnutý pre zachytenie špecifické pre pacienta a čas. Chyby v rámci pacienta boli modelované neštruktúrovanou maticou variancie-kovariancie.

Variabilita medzi jednotlivými pacientmi bola modelovaná maticou variancie-komponenty variancie-kovariancie.

#### Zmena oproti východiskovej hodnote v mRSS (modified Rodnan Skin Score) v 52. týždni

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

#### Zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre dotazníka SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) v 52. týždni

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

#### Analýza prežívania

Úmrtnosť počas celého skúšania bola porovnateľná medzi skupinou s nintedanibom (N = 10;



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

### Interval QT

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

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Nintedanib Accord vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s IPF (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

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

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

### Distribúcia

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

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

### Biotransformácia

Prevalentná metabolická reakcia pri nintedanibe je hydrolytické štiepenie esterázami, pri ktorej sa vytvorí BIBF 1202 obsahujúci podiel voľnej kyseliny. BIBF 1202 sa potom glukuroniduje enzýmami uridín-5'-difosfo-glukuronozyltransferázy (UGT), konkrétne UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10, na BIBF 1202 glukuronid.

Iba malý rozsah biotransformácie nintedanibu sa skladal z CYP dráh s CYP 3A4 ako predominantne zapojeným enzýmom. V ľudskej štúdií ADME sa hlavný CYP-dependentný metabolit v plazme nedal zistiť. *In vitro* zodpovedal CYP-dependentný metabolizmus za približne 5 % štiepení v porovnaní približne s 25 % štiepeniami esterov. Nintedanib, BIBF 1202 a BIBF 1202 glukuronid v predklinických štúdiách neinhibovali ani neindukovali CYP enzýmy. Liekové interakcie medzi nintedanibom a CYP substrátmi, CYP inhibítormi alebo CYP induktormi sa preto neočakávajú.

### Eliminácia

Celkový plazmatický klírens po intravenóznom podaní infúziou bol vysoký (CL: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Vylučovanie nezmeneného liečiva močom do 48 h bolo približne 0,05 % dávky

(31,5 % gCV) po perorálnom a približne 1,4 % dávky (24,2 % gCV) po intravenóznom podaní. Renálny klírens bol 20 ml/min (32,6 % gCV). Hlavnou cestou eliminácie rádioaktivity súvisiacej s liečivom po perorálnom podaní [<sup>14</sup>C] nintedanibu bolo vylučovanie stolicou/žľčou (93,4 % dávky, 2,61 % gCV).

Prispenie renálneho vylučovania k celkovému klírnsu bolo nízke (0,649 % dávky, 26,3 % gCV). Celkové obnovenie sa považovalo za ukončené (viac než 90 %) do 4 dní po podaní dávky. Koncový polčas nintedanibu bol od 10 do 15 h (% gCV približne 50 %).

#### Linearita/nelinearita

Farmakokinetiku (PK) nintedanibu možno považovať za lineárnu vzhľadom k času (t. j. údaje o jednorazovej dávke je možné extrapolovať na údaje o opakovaných dávkach). Akumulácia pri viacnásobných podaniach bola 1,04-násobná pre  $C_{max}$  a 1,38-násobná pre  $AUC_{\tau}$ . Najnižšie koncentrácie nintedanibu zostali stabilné viac než jeden rok.

#### Transport

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

#### Populačná farmakokinetická analýza v osobitných populáciách

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu boli podobné u zdravých dobrovoľníkov, pacientov s IPF, pacientov s inými chronickými fibrotizujúcimiILD s progresívnym fenotypom, pacientov s SSc-ILD a pacientov s nádorovým ochorením. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy (PopPK) u pacientov s IPF a pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) (N = 1,191) a popisných skúmaní nebola expozícia nintedanibu ovplyvnená pohlavím (s korekciou telesnej hmotnosti), miernym a stredne závažným poškodením funkcie obličiek (odhadnutým podľa klírnsu kreatinínu), konzumáciou alkoholu ani genotypom P-gp. Analýza PopPK indikovala mierny účinok na expozíciu nintedanibu v závislosti na veku, telesnej hmotnosti a rase (pozri nižšie). Na základe vysokej medziindividuálnej variability expozície sa pozorované mierne účinky nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.4).

#### *Vek*

Expozícia nintedanibu sa zvyšovala lineárne s vekom.  $AUC_{\tau,ss}$  sa znížil o 16 % u pacienta vo veku 45 rokov a zvýšil o 13 % u pacienta vo veku 76 rokov vzhľadom k pacientovi s mediánom veku 62 rokov. Vekové rozpätie pokryté analýzou bolo 29 až 85 rokov; približne 5 % populácie bolo starších ako 75 rokov. Na základe modelu PopPK sa u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov pozorovalo v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov zvýšenie expozície nintedanibu o približne 20–25 %.

Štúdie s pediatrickou populáciou sa nevykonali.

#### *Telesná hmotnosť*

Pozorovala sa inverzná korelácia medzi telesnou hmotnosťou a expozíciou nintedanibu.  $AUC_{\tau,ss}$  sa zvýšil o 25 % u pacienta s hmotnosťou 50 kg (5. percentil) a znížil o 19 % u pacienta s hmotnosťou 100 kg (95. percentil) vzhľadom k pacientovi s mediánom hmotnosti 71,5 kg.

#### *Rasa*

Populačná stredná expozícia nintedanibu bola o 33–50 % vyššia u čínskych, taiwanských a indických pacientov a o 16 % vyššia u japonských pacientov, pričom bola o 16–22 % nižšia u kórejských pacientov v porovnaní s belochmi (telesná hmotnosť korigovaná). Údaje o pacientoch čiernej rasy boli veľmi obmedzené, ale v rovnakom rozsahu ako u belochov.

#### *Porucha funkcie pečene*

V účelovej štúdii fázy I s použitím jednorazovej dávky a v porovnaní so zdravými jedincami bola expozícia nintedanibu na základe  $C_{max}$  a AUC 2,2-násobne vyššia u dobrovoľníkov s miernou poruchou funkcie pečene (Child Pugh A; 90 % CI 1,3–3,7 pre  $C_{max}$  a 1,2–3,8 pre AUC v uvedenom poradí). U dobrovoľníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh B) bola expozícia 7,6-násobne vyššia na základe  $C_{max}$  (90 % CI 4,4–13,2) a 8,7-násobne vyššia (90 % CI 5,7–13,1) na základe AUC v uvedenom poradí v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Jedinci so závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh C) sa neskúmali.

#### *Súbežná liečba s pirfenidónom*

V špecializovanej farmakokinetickej štúdii sa skúmala súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom u pacientov s IPF. Skupina 1 dostala jednorazovú dávku 150 mg nintedanibu pred a po titracii smerom nahor na 801 mg pirfenidónu trikrát denne v ustálenom stave (N = 20 liečených pacientov). Skupina 2 dostávala liečbu v ustálenom stave s podávaním 801 mg pirfenidónu trikrát denne a bol u nej stanovený farmakokinetický profil pred a po najmenej 7 dňoch súbežnej liečby s podávaním 150 mg nintedanibu dvakrát denne (N = 17 liečených pacientov). V skupine 1 boli upravené geometrické priemerné pomery (90 % interval spoľahlivosti (CI)) na úrovni 93 % (57 % – 151 %) pre hodnoty parametra  $C_{max}$  a na úrovni 96 % (70 % – 131 %) pre hodnoty parametra  $AUC_{0-tz}$  nintedanibu (n = 12 pre porovnanie medzi jednotlivcami). V skupine 2 boli upravené geometrické priemerné pomery (90 % (CI)) na úrovni 97 % (86 % – 110 %) pre hodnoty parametra  $C_{max,ss}$  a na úrovni 95 % (86 % – 106 %) pre hodnoty parametra  $AUC_{\tau,ss}$  pirfenidónu (n = 12 pre porovnanie medzi jednotlivcami).

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

#### *Súbežná liečba s bosentanom*

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

#### *Súbežná liečba perorálnymi hormonálnymi kontraceptívami*

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

#### *Vzťah medzi expozíciou a odpoveďou*

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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Všeobecná toxikológia

Štúdie o toxicite jednorazovej dávky u potkanov a myši indikovali nízky akútny toxický potenciál nintedanibu. V toxikologických štúdiách s opakovanými dávkami na potkanoch nežiaduce účinky (napr. zhrubnutie rastovej platničky, lézie rezákov) zväčša súviseli s mechanizmom účinku (t. j. VEGFR-2 inhibícia) nintedanibu. Tieto zmeny sú známe z iných VEGFR-2 inhibítorov a možno ich považovať za skupinové účinky.

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

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

#### Reprodukčná toxicita

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

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

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

Štúdia samčej fertility a skorého embryonálneho vývoja až po implantáciu na potkanoch neodhalila účinky na reprodukčný trakt samčeka a samčiu fertilitu.

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

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

Štúdie genotoxicity neindikovali pre nintedanib žiadny mutagénny potenciál.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

Triacylglyceroly, so stredne dlhým reťazcom

Lauroylmakrogol-glycerol

Lecitín (E322)

#### Obal

kapsuly

Želatína

Glycerol

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý  
(E172) Žltý oxid  
železitý (E172)

Atrament na potlač  
Šelak  
Čierny oxid železitý  
(E172)  
Hydroxid amónny  
Propylénglykol  
(E1520)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

### Nintedanib 100 mg mäkké kapsuly

Nintedanib 100 mg mäkké kapsuly sú dostupné v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- Hliníkovo/hliníkové blistre sú k dispozícii po 30, 60 a 120 mäkkých kapsúl (viacnásobné balenie obsahujúce 2 škatule, pričom každá z nich obsahuje 60 mäkkých kapsúl).
- Hliníkovo/hliníkové blistre sú k dispozícii v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky obsahujúcich 30 x 1, 60 x 1 a 120 x 1 mäkkú kapsulu (viacnásobné balenie obsahujúce 2 škatule, pričom každá z nich obsahuje 60 x 1 mäkkú kapsulu).
- 

### Nintedanib 150 mg mäkké kapsuly

Nintedanib 150 mg mäkké kapsuly sú dostupné v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- Hliníkovo/hliníkové blistre sú k dispozícii po 30 a 60 mäkkých kapsúl.
- Hliníkovo/hliníkové blistre sú k dispozícii v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky obsahujúcich 30 x 1 a 60 x 1 mäkkú kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

08039 Barcelona  
Španielsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Nintedanib 100 mg mäkké kapsuly

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 150 mg mäkké kapsuly

EU/1/24/1803/007

EU/1/24/1803/008

EU/1/24/1803/009

EU/1/24/1803/010

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIAREGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

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

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

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

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

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

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

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

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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



**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE**  
**POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA (100 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nintedanib Accord 100 mg mäkké kapsuly  
nintedanib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje nintedanib esilát zodpovedajúci 100 mg nintedanibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

mäkké kapsuly  
30 mäkkých kapsúl  
60 mäkkých kapsúl  
30 x 1 mäkká kapsula  
60 x 1 mäkká kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nintedanib Accord 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTRONÁ ŠKATUĽA (100 mg – 60 mäkkých kapsúl pre viacnásobné balenie – bez blue boxu)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nintedanib Accord 100 mg mäkké kapsuly  
nintedanib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje nintedanib esilát zodpovedajúci 100 mg nintedanibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 mäkkých kapsúl. Súčasť viacnásobného balenia, samostatne nepredajné.  
60 x 1 mäkká kapsula. Súčasť viacnásobného balenia, samostatne nepredajné.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE VBRAILLOVOM PÍSME**

Nintedanib Accord 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUEA (100 mg – viacnásobné balenie 120 kapsúl – obsahuje blue box)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nintedanib Accord 100 mg mäkké kapsuly nintedanib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje nintedanib esilát zodpovedajúci 100 mg nintedanibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacnásobné balenie: 120 (2 balenia po 60) mäkkých kapsúl.

Viacnásobné balenie: 120 (2 balenia 60 x 1 mäkká kapsula) mäkkých kapsúl.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nintedanib Accord 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA (150 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nintedanib Accord 150 mg mäkké kapsuly  
nintedanib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje nintedanib esilát zodpovedajúci 150 mg nintedanibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

mäkké kapsuly  
30 mäkkých kapsúl  
60 mäkkých kapsúl  
30 x 1 mäkká kapsula  
60 x 1 mäkká kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nintedanib Accord 150 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH**

**BLISTER (100 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nintedanib 100 mg mäkké  
kapsuly nintedanib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Perorálne použitie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH**

**BLISTER (150 mg)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nintedanib 150 mg mäkké  
kapsuly nintedanib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Perorálne použitie

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Nintedanib Accord 100 mg mäkké kapsuly

nintedanib

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

#### **1. Čo je Nintedanib Accord a na čo sa používa**

Nintedanib Accord obsahuje liečivo nintedanib, liek patriaci do triedy takzvaných inhibítorov tyrozínkináz, a používa sa na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF), iných chronických fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych ochorení (ILD) s progresívnym fenotypom a systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u dospelých.

##### Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

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

##### Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne ochorenia (ILD) s progresívnym fenotypom

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

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

Systémová skleróza (SSc), tiež známa ako sklerodermia, je zriedkavé chronické autoimúnne ochorenie, ktoré postihuje spojivé tkanivo v mnohých častiach tela. SSc spôsobuje fibrózu (zjazvenie a stuhnutie) kože a iných vnútorných orgánov, ako napríklad pľúc. Keď sú pľúca postihnuté fibrózou, nazýva sa to intersticiálna pľúcna choroba (ILD) a preto sa toto ochorenie nazýva SSc-ILD. Fibróza v pľúcach znižuje schopnosť prenosu kyslíka do krvného obehu a kapacita dýchania je znížená. Liek Nintedanib Accord pomáha znižovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nintedanib Accord

### Neužívajte Nintedanib Accord

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

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Nintedanib Accord, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik,

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

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

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Včasná liečba hnačky je dôležitá (pozri časť 4);
- ak vraciate alebo pociťujete nevoľnosť;
- ak máte nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne, alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečeňou;
- ak máte silnú bolesť v oblasti žalúdka, horúčku, zimnicu, budete vracať alebo pociťovať stuhnutosť brucha alebo nadúvanie, pretože by to mohli byť príznaky prederavenia črevnej steny („perforácia zažívacieho traktu“). Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné vredy alebo divertikulárnu chorobu, alebo ak ste súčasne liečení protizápalovými liekmi (NSAID) (používané na liečbu bolesti alebo opuchu) alebo steroidmi (používané pri zápaloch a alergiách), pretože to môže toto riziko zvýšiť;
- ak sa u vás vyskytne kombinácia silnej bolesti alebo kŕčov v oblasti žalúdka, červená krv v stolici alebo hnačka, keďže to môžu byť príznaky zápalu čreva spôsobeného nedostatčným prekrvením;
- ak máte bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine, pretože by to mohli byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl (typ krvnej cievy);
- ak máte tlak alebo bolesť v hrudi, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, sánke, pleci alebo ramene, rýchle búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože by to mohli byť príznaky srdcového infarktu;
- ak sa u vás vyskytne akékoľvek silnejšie krvácanie;
- ak sa u vás vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť. Môže to byť prejav poškodenia krvných ciev známeho ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

## **Deti a dospievajúci**

Nintedanib Accord by nemali užívať deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov.

## **Iné lieky a Nintedanib Accord**

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

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

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

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

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

## **Tehotenstvo a dojčenie**

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

### Tehotenstvo

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

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

### Antikoncepcia

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

### Dojčenie

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

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nintedanib Accord môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa necítite dobre, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

## **Nintedanib Accord obsahuje lecitín.**

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek ne užívajte (pozri časť 2).



### 3. Ako užívať Nintedanib Accord

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

Odporúčaná dávka je jedna kapsula 100 mg dvakrát denne (celkovo 200 mg denne). Kapsuly užívajte dvakrát denne každý deň s odstupom približne 12 hodín približne v rovnakom čase, napríklad jednu kapsulu ráno a jednu kapsulu večer. Tým sa zabezpečí, že vo vašom krvnom riečisku sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu. Kapsuly prehltajte zapíjané vodou vcelku, nežuňte ich. Odporúča sa, aby ste kapsuly užívali s jedlom, t. j. počas jedla, prípadne bezprostredne pred ním alebo po ňom. Kapsulu neotvárajte ani nedrvtite (pozri časť 5).

Denne neužívajte viac ako odporúčanú dávku dve kapsuly Nintedanib Accord 100 mg.

Ak odporúčanú dávku dve kapsuly lieku Nintedanib Accord 100 mg denne neznášate (pozri možné vedľajšie účinky v časti 4), váš lekár môže odporučiť, aby ste prestali užívať tento liek. Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neporadili so svojim lekárom.

#### **Ak užíjete viac lieku Nintedanib Accord, ako máte**

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Ak zabudnete užiť Nintedanib Accord**

Ak ste zabudli užiť predchádzajúcu dávku, neužívajte dve kapsuly naraz. Ďalšiu 100 mg dávku lieku Nintedanib Accord máte užiť podľa plánu v určenom čase, ako vám odporučil váš lekár alebo lekárnik.

#### **Ak prestanete užívať Nintedanib Accord**

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

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

### 4. Možné vedľajšie účinky

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

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

#### **Hnačka (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):**

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

#### **Počas liečby týmto liekom boli pozorované nasledujúce ostatné vedľajšie účinky.**

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

#### Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

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

- nevoľnosť,

- bolesť v dolnej časti trupu (brucho),
- abnormálne výsledky pečeneňových testov.

*Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

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

*Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

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

*Neznáme (z dostupných údajov)*

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneurizmy a arteriálne disekcie).

#### Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne ochorenia (ILD) s progresívnym fenotypom

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

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

*Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

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

*Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

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

*Neznáme (z dostupných údajov)*

- zlyhanie obličiek,

- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

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

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť v dolnej časti trupu (brucha),
- výsledky pečenečných testov mimo normy.

*Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

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

*Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

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

*Neznáme (z dostupných údajov)*

- srdcový záchvat,
- pankreatitída (zápal pankreasu),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

#### **5. Ako uchovávať Nintedanib Accord**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blister obsahujúci kapsuly je otvorený alebo kapsula je nalomená.

Ak ste prišli do kontaktu s obsahom kapsuly, ihneď si umyte ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 3).

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Nintedanib Accord obsahuje

- Liečivo je nintedanib. Každá kapsula obsahuje nintedanib esilát zodpovedajúci 100 mg nintedanibu.
- Ďalšie zložky sú:  
Náplň kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, lauroyl makrogolglyceridy, lecitín (E322) (pozri časť 2)
- Obal kapsuly: želatína, glycerol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)
- Atrament na potlač: šelak, čierny oxid železitý (E172), hydroxid amónny a propylénglykol (E1520)

### Ako vyzerá Nintedanib Accord a obsah balenia

Liek Nintedanib Accord 100 mg kapsuly je broskyňovo sfarbená nepriehľadná podlhovastá mäkká želatínová kapsula veľkosti približne 16 mm, potlačená čiernym atramentom „JF1“ obsahujúca jasne zelenožltú až svetložltú suspenziu.

Liek Nintedanib Accord 100 mg kapsuly je k dispozícii v škatuliach obsahujúcich:

- Hliníkovo/hliníkové blistre sú k dispozícii po 30, 60 a 120 mäkkých kapsúl (viacnásobné balenie obsahujúce 2 škatule, pričom každá z nich obsahuje 60 mäkkých kapsúl).
- Hliníkovo/hliníkové blistre sú k dispozícii v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky obsahujúcich 30 x 1, 60 x 1 a 120 x 1 mäkkú kapsulu (viacnásobné balenie obsahujúce 2 škatule, pričom každá z nich obsahuje 60 x 1 mäkkú kapsulu).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

Accord Healthcare  
Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomiarska 50,  
95-200, Pabianice,  
Poľsko

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

Pharmadox Healthcare  
Ltd.

KW20A Kordin  
Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Nintedanib Accord 150 mg mäkké kapsuly

nintedanib

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

#### **1. Čo je Nintedanib Accord a na čo sa používa**

Nintedanib Accord obsahuje liečivo nintedanib, liek patriaci do triedy takzvaných inhibítorov tyrozínkináz, a používa sa na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF), iných chronických fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych ochorení (ILD) s progresívnym fenotypom a systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u dospelých.

##### Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

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

##### Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne ochorenia (ILD) s progresívnym fenotypom

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

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

Systémová skleróza (SSc), tiež známa ako sklerodermia, je zriedkavé chronické autoimúnne ochorenie, ktoré postihuje spojivové tkanivo v mnohých častiach tela. SSc spôsobuje fibrózu (zjazvenie a stuhnutie) kože a iných vnútorných orgánov, ako napríklad pľúc. Keď sú pľúca postihnuté fibrózou, nazýva sa to intersticiálna pľúcna choroba (ILD) a preto sa toto ochorenie nazýva SSc-ILD. Fibróza v pľúcach znižuje schopnosť prenosu kyslíka do krvného obehu a kapacita dýchania je znížená. Liek Nintedanib Accord pomáha znižovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie v pľúcach.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nintedanib Accord

### Neužívajte Nintedanib Accord

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

### Upozornenia a opatrenia

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

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

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

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Včasná liečba hnačky je dôležitá (pozri časť 4);
- ak vraciate alebo pociťujete nevoľnosť;
- ak máte nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne, alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečeňou;
- ak máte silnú bolesť v oblasti žalúdka, horúčku, zimnicu, budete vracať alebo pociťovať stuhnutosť brucha alebo nadúvanie, pretože by to mohli byť príznaky prederavenia črevnej steny („perforácia zažívacieho traktu“) Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné vredy alebo divertikulárnu chorobu, alebo ak ste súbežne liečený protizápalovými liekmi (NSAID) (používané na liečbu bolesti alebo opuchu) alebo steroidmi (používané pri zápaloch a alergiách), pretože to môže toto riziko zvýšiť;
- ak sa u vás vyskytne kombinácia silnej bolesti alebo kŕčov v oblasti žalúdka, červená krv v stolici alebo hnačka, keďže to môžu byť príznaky zápalu čreva spôsobeného nedostatočným prekrvením;
- ak máte bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine, pretože by to mohli byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl (typ krvnej cievy);
- ak máte tlak alebo bolesť v hrudi, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, sánke, pleci alebo ramene, rýchle búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože by to mohli byť príznaky srdcového infarktu;
- ak sa u vás vyskytne akékoľvek silnejšie krvácanie;
- ak sa u vás vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť. Môže to byť prejav poškodenia krvných ciev známeho ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

## **Deti a dospievajúci**

Nintedanib Accord by nemali užívať deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov.

## **Iné lieky a Nintedanib Accord**

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

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

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

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

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

## **Tehotenstvo a dojčenie**

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

### Tehotenstvo

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

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

### Antikoncepcia

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

### Dojčenie

Počas liečby liekom Nintedanib Accord nedojčíte, pretože pre dojča to môže znamenať riziko poškodenia.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nintedanib Accord môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa necítite dobre, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

## **Nintedanib Accord obsahuje lecitín.**

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek ne užívajte (pozri časť 2).



### 3. Ako užívať Nintedanib Accord

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

Odporúčaná dávka je jedna kapsula 150 mg dvakrát denne (celkovo 300 mg denne). Kapsuly užívajte dvakrát denne každý deň s odstupom 12 hodín približne v rovnakom čase, napríklad jednu kapsulu ráno a jednu kapsulu večer. Tým sa zabezpečí, že vo vašom krvnom riečisku sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu. Kapsuly prehltajte zapíjané vodou vcelku, nežujte ich.

Odporúča sa, aby ste kapsuly užívali s jedlom, t. j. počas jedla, prípadne bezprostredne pred ním alebo po ňom. Kapsulu neotvárajte ani nedrvtvte (pozri časť 5).

Denne neužívajte viac ako odporúčanú dávku dve kapsuly Nintedanib Accord 150 mg.

Ak odporúčanú dávku dve kapsuly Nintedanib Accord 150 mg denne neznášate (pozri možné vedľajšie účinky v časti 4), váš lekár môže dennú dávku lieku Nintedanib Accord znížiť. Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neporadili so svojim lekárom.

Váš lekár môže odporúčanú dávku znížiť na dvakrát 100 mg denne (celkovo 200 mg denne). V takomto prípade vám lekár na liečbu predpíše Nintedanib Accord 100 mg kapsuly. Denne neužívajte viac ako odporúčanú dávku dve kapsuly Nintedanib Accord 100 mg, ak bola vaša denná dávka znížená na 200 mg denne.

#### **Ak užijete viac lieku Nintedanib Accord, ako máte**

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Ak zabudnete užiť Nintedanib Accord**

Ak ste zabudli užiť predchádzajúcu dávku, neužívajte dve kapsuly naraz. Ďalšiu 150 mg dávku lieku Nintedanib Accord máte užiť podľa plánu v určenom čase, ako vám odporučil váš lekár alebo lekárnik.

#### **Ak prestanete užívať Nintedanib Accord**

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

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

### 4. Možné vedľajšie účinky

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

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

#### **Hnačka (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):**

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

#### **Počas liečby týmto liekom boli pozorované nasledujúce ostatné vedľajšie účinky.**

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

## Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

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

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

*Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

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

*Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

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

*Neznáme (z dostupných údajov)*

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

## Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne ochorenia (ILD) s progresívnym fenotypom

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

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

*Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

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

*Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- zápal hrubého čreva,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový záchvat,
- vypadávanie vlasov (alopécia),

- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

*Neznáme (z dostupných údajov)*

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

#### Systemová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť v dolnej časti trupu (brucha),
- výsledky pečeňových testov mimo normy.

*Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

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

*Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

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

*Neznáme (z dostupných údajov)*

- srdcový záchvat,
- pankreatitída (zápal pankreasu),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

#### **5. Ako uchovávať Nintedanib Accord**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blister obsahujúci kapsuly je otvorený alebo kapsula je nalomená.

Ak ste prišli do kontaktu s obsahom kapsuly, ihneď si umyte ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 3).

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Nintedanib Accord obsahuje

- Liečivo je nintedanib. Každá kapsula obsahuje nintedanib esilát zodpovedajúci 150 mg nintedanibu.
- Ďalšie zložky sú:  
Náplň kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, lauroyl makrogolglyceridy, lecitín (E322) (pozri časť 2)  
Obal kapsuly: želatína, glycerol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)  
Atrament na potlač: šelak, čierny oxid železitý (E172), hydroxid amónny a propylénglykol (E1520)

### Ako vyzerá Nintedanib Accord a obsah balenia

Liek Nintedanib Accord 150 mg kapsuly je hnedo sfarbená nepriehľadná podlhovastá mäkká želatínová kapsula veľkosti približne 18 mm, potlačená čiernym atramentom „JF2“ obsahujúca jasne zelenožltú až svetložltú suspenziu.

Liek Nintedanib Accord 150 mg kapsuly je k dispozícii v škatuliach obsahujúcich:

- Hliníkovo/hliníkové blistre sú k dispozícii po 30 a 60 mäkkých kapsúl.
- Hliníkovo/hliníkové blistre sú k dispozícii v perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky obsahujúcich 30 x 1 a 60 x 1 mäkkú kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

Accord Healthcare Polska Sp.  
z.o.o.  
ul. Lutomiarska 50,  
95-200, Pabianice,  
Poľsko

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

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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