

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm "4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması".

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OFEV 100 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir yumuşak kapsül 100 mg nintedanibe eşdeğer 120,4 mg nintedanib esilat (etansulfonat) içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her bir yumuşak kapsül 1,2 mg soya lesitini içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül.

Şeftali rengi, opak, oblong, bir yüzünde siyah Boehringer Ingelheim firma logosu ve "100" baskılı yumuşak-jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

OFEV, yetişkinlerde, idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) tedavisinde endikedir.

OFEV, yetişkinlerde sistemik skleroza bağlı interstisyel akciğer hastalığının (SSk-İAH) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, OFEV'in endike olduğu durumların tanısı ve tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından başlatılmalıdır.

Önerilen OFEV dozu yaklaşık 12 saatlik aralarla günde iki kez 150 mg'dır. Günde iki kez 100 mg'lık doz, sadece günde iki kez 150 mg dozu tolere edemeyen hastalar için önerilir.

Eğer OFEV'in bir dozunun alınması unutulursa, bu doz atlanmalı ve bir sonraki planlanan

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalandırılmış. Doğrulan link: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-phvs-1> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0S3k0RG83Z1AxZ1AxZmxXM0Fy daha almamalıdır. Önerilen maksimum günlük doz olan 300 mg aşılmamalıdır.

Doz ayarlamaları:

OFEV kullanımı ile ortaya çıkan advers reaksiyonların (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8) kontrol altına alınması için yapılabilecekler arasında, gerektiğinde uygulanacak semptomatik tedaviye ek olarak, advers reaksiyonun tedavinin devamına izin verecek derecede iyileşmesine kadarki süre boyunca, dozun azaltılması ve geçici olarak tedaviye ara verilmesi bulunur. OFEV tedavisine tam dozla (günde iki kez 150 mg) veya azaltılmış dozla (günde iki kez 100 mg) tekrar başlanabilir. Eğer hasta günde iki kez 100 mg dozu tolere edemezse, OFEV tedavisi sonlandırılmalıdır.

Aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde $>3x$ “normalin üst sınırı” yükselmeye bağlı olarak tedaviye ara verilmesi durumunda, transaminazlar başlangıç değerlerine döndüğünde OFEV tedavisi azaltılmış bir dozla (günde iki kez 100 mg) başlatılabilir. Doz daha sonra tam doza (günde iki kez 150 mg) arttırılabilir (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8).

Uygulama şekli:

OFEV oral kullanım içindir. Kapsüller yiyeceklerle birlikte alınmalı, su ile bütün halinde yutulmalıdır. Çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Tek doz nintedanibin %1'inden daha azı böbrekler aracılığı ile atılır (bkz. Bölüm 5.2). Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir. Nintedanibin güvenlik, etkililik ve farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi <30 ml/dk) çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Nintedanib, esas olarak safra/feçes yoluyla elimine edilir ($>90\%$). Karaciğer bozukluğu olan hastalarda maruziyet artmıştır (Child Pugh A, Child Pugh B; bkz. Bölüm 5.2). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh A), önerilen OFEV dozu, yaklaşık 12 saatlik aralarla günde iki kez 100 mg'dır. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh A), advers reaksiyonların ortaya çıkması durumunda tedaviye ara verilmesi veya tamamen kesilmesi düşünülmelidir. Nintedanibin güvenlik ve etkililiği, Child Pugh B ve C olarak sınıflandırılan karaciğer yetmezliği hastalarında araştırılmamıştır. Bu nedenle orta (Child Pugh B) ve şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastaların OFEV ile tedavisi önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

OFEV'in etkililiği ve güvenliliği, 0-18 yaşındaki çocuklarda belirlenmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Yaşlı hastalarda nintedanibin etkililiği ve güvenliliğinde genel olarak herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Hastanın yaşına göre başlangıç dozunda herhangi bir ayarlama yapılması gerekli değildir. ≥ 75 yaşındaki hastalarda, advers etkileri yönetmek için doz azaltılması ihtiyacı daha fazla olabilir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Nintedanibe, yer fistiğine, soyaya veya bölüm 6.1'de sıralanan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı hipersensitivite durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gastrointestinal hastalıklar

Diyare

INPULSIS çalışmalarında (bkz. Bölüm 5.1) en sık bildirilen gastrointestinal advers reaksiyon olan diyare, OFEV ve plasebo grubundaki hastaların sırası ile % 62,4'ünde ve % 18,4'ünde bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların çoğunda diyare olayları hafif-orta şiddettedir ve tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkmıştır. Diyare, klinik çalışmalarda, hastaların %10,7'sinde doz azaltmasına ve %4,4'ünde nintedanib tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

Pazarlama sonrasında, dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarına yol açan ciddi diyare vakaları bildirilmiştir. Hastalar, diyarenin, ilk belirtileri ortaya çıkar çıkmaz, yeterli hidrasyon ve antidiyareik ilaçlarla (örneğin loperamid) tedavi edilmelidir. Diyare, tedaviye ara verilmesini de gerektirebilir. OFEV tedavisine, azaltılmış bir dozla (günde iki kez 100 mg) veya tam dozla (günde iki kez 150 mg) tekrar başlanabilir. Semptomatik tedaviye rağmen geçmeyen şiddetli diyare söz konusu ise, OFEV tedavisi kesilmelidir.

Bulantı ve kusma

Mide bulantısı ve kusma, sıklıkla bildirilen gastrointestinal advers reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.8). Mide bulantısı ve kusma şikayeti olan hastaların çoğunda olay, hafif-orta şiddettedir. Mide bulantısı, hastaların %2,0'sinde nintedanib tedavisinin kesilmesine yol açmıştır. Kusma, hastaların % 0,8'inde nintedanib tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

Uygun destekleyici tedaviye rağmen (antiemetik tedavi dahil) semptomlar devam ederse, dozun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi gerekebilir. Tedaviye azaltılmış dozla (günde iki kez 100 mg) veya tam dozla (günde iki kez 150 mg) yeniden başlanabilir. İnatçı şiddetli semptomlar varsa, OFEV tedavisi tamamen kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyonu

Orta (Child Pugh B) veya şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda OFEV'in güvenilirlik ve etkililiği çalışılmamıştır. Bu nedenle, bu tip hastalarda OFEV tedavisi önerilmez (bkz. Bölüm 4.2). Artmış maruziyete bağlı olarak, hafif şiddette karaciğer yetmezliği (Child Pugh A) olan hastalarda advers reaksiyon riski artmış olabilir. Hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A) olan hastalar, azaltılmış bir OFEV dozuyla tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Nintedanib tedavisi ile, ölümle sonuçlanan ağır karaciğer hasarı da dahil, ilaç tedavisinin indüklediği karaciğer hasarı gözlenmiştir. Karaciğer olaylarının çoğunluğu, tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar. Bu nedenle, tedavi başlamadan önce ve OFEV tedavisinin ilk ayı boyunca hepatik transaminazlar ve bilirubin düzeyleri araştırılmalıdır. Hastalar, tedavinin daha sonraki iki ayı süresince düzenli aralıklarla ve sonrasında da periyodik olarak (örneğin, her bir hasta ziyaretinde veya klinik olarak gerektikçe) izlenmelidir.

Karaciğer enzimleri (ALT, AST, kanda alkalen fosfataz (ALP), gammaglutamiltransferaz (GGT)) ve bilirubin düzeylerindeki yükselmeler, vakaların çoğunda dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi ile geri döndürülebilir. Eğer transaminazlarda (AST veya ALT) $\geq 3 \times$ normalin üst

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanı <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 153K053K0RG8321Ax21AxZmxxM0Ry

limiti” yükselme ölçülürse, OFEV dozunun azaltılması veya OFEV tedavisine ara verilmesi önerilir ve hasta yakından izlenmelidir. Transaminazlar başlangıç değerlerine döndüğünde, OFEV tedavisine tam dozda (günde iki kez 150 mg) yeniden başlanabilir veya azaltılmış bir dozla (yani günde iki kez 100 mg) yeniden başlanıp daha sonra tam doza çıkarılabilir (bkz. Bölüm 4.2). Karaciğer testlerinin herhangi birindeki artış karaciğer hasarının klinik belirti veya semptomları ile ilişkili bulunursa (örneğin, sarılık), OFEV tedavisine tamamen son verilmelidir. Karaciğer enzimlerindeki artışların alternatif nedenleri araştırılmalıdır.

Vücut ağırlığı düşük (<65 kg) hastalarla, Asya ırkından hastalar ve kadın hastalarda karaciğer enzimlerinin yükselme riski daha fazladır. Nintedanib maruziyeti, hasta yaşı ile lineer artış göstermiştir, bu durum, karaciğer enzimlerinin yükselmesi riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 5.2). Bu risk faktörleri olan hastaların yakından izlenmesi önerilir.

Renal fonksiyonlar

Nintedanib kullanımı ile, bazıları fatal seyreden renal bozukluk/yetmezlik vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, özellikle de renal bozukluk/yetmezlik için risk faktörleri bulunanlar, nintedanib tedavisi sırasında izlenmelidir. Renal bozukluk/yetmezlik gelişmesi halinde, tedavide ayarlama yapılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Doz ayarlamaları).

Hemoraji

Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörünün (VEGFR) inhibisyonu, kanama riskinde artış ile ilişkili olabilir. OFEV ile yürütülen INPULSIS çalışmalarında, kanama advers olayları yaşayan hastaların sıklığı, OFEV kolunda (% 10,3), plasebo kolundaki hastalardan (% 7,8) hafif oranda daha yüksektir. Ciddi olmayan epistaksis en sık görülen kanama olayıdır. Ciddi kanama olayları, her 2 tedavi grubunda da, düşük ve benzer sıklıklarda (plasebo: %1,4; OFEV %1,3) meydana gelmiştir.

Kanamaya kalıtsal olarak eğilimi olan hastalar veya tam doz antikoagülan ilaçlarla tedavi gören hastalar da dahil olmak üzere, kanama riski olduğu bilinen hastalar INPULSIS çalışmalarına dahil edilmemiştir. Pazarlama sonrası dönemde, bazıları fatal seyretmiş olan ciddi ve ciddi olmayan hemoraji vakaları rapor edilmiştir (antikoagülan tedavi alan veya almayan veya kanamaya neden olabilecek başka bir ilaç kullanan hastalar dahil). Bu nedenle bu hastalar sadece, beklenen yarar potansiyel riske ağır basarsa OFEV ile tedavi edilmelidir. Pazarlama sonrası bildirilen kanama olayları, en sık görülenleri gastrointestinal sistemle ilgili olmak üzere, gastrointestinal, respiratuvar ve santral sinir sistemlerini içerir, ancak bu sistemlerle sınırlı değildir.

Arteriyel tromboembolik olaylar

Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya inme öyküsü olan hastalar INPULSIS çalışmalarına dahil edilmemiştir. Arteriyel tromboembolik olaylar sık olmayan şekilde bildirilmiştir: Plasebo kullanan hastalarda %0,7 ve nintedanib kullanan hastalarda %2,5. İskemik kalp hastalığına işaret eden advers olaylar, nintedanib ve plasebo grupları arasında dengeli olmakla birlikte, miyokard-infarktüsü, nintedanib grubundaki hastalarda (%1,6), plaseboya göre (%0,5), daha yüksek bir oranda görülmüştür. Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalar da dahil olmak üzere, kardiyovasküler riski daha yüksek olan hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır. Akut miyokard iskemisinin belirti ve semptomlarını gösteren hastalarda tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

Anevrizmalar ve arter diseksiyonları

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Tıbbi Elektronik İmza aslı ile aynıdır. Yorumlama Kodu: 015B05340R0321A0210A0Zmk01M001

anevrizmalar ve/veya arter diseksiyonları oluşumunu kolaylaştırabilir. OFEV başlamadan önce hipertansiyon veya anevrizma öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda bu risk dikkatle değerlendirilmelidir.

Venöz tromboembolizm

INPULSIS çalışmalarında, nintedanib ile tedavi edilen hastalarda venöz tromboembolizm riskinde artma gözlenmemiştir. Nintedanibin etki mekanizması nedeniyle hastalar, tromboembolik olaylar açısından daha yüksek risk altında olabilir.

Gastrointestinal perforasyonlar

INPULSIS çalışmalarında perforasyon yaşayan hastaların sıklığı her iki tedavi grubunda da çok düşüktür: plasebo grubunda % 0, OFEV grubunda % 0,3 (iki hasta). Nintedanibin etki mekanizması nedeniyle hastalar, gastrointestinal perforasyonlar açısından daha yüksek risk altında olabilir. Pazarlama sonrası dönemde, bazıları fatal olan, gastrointestinal perforasyon vakaları bildirilmiştir. Daha önce abdominal ameliyat geçirmiş hastalar, peptik ülser öyküsü, divertiküler hastalık öyküsü olan veya eş zamanlı olarak kortikosteroid veya NSAID kullanan hastalar tedavi edilirken özellikle dikkat gösterilmelidir. OFEV ile tedaviye, abdominal ameliyattan en az 4 hafta geçtikten sonra başlanmalıdır. Gastrointestinal perforasyon gelişen hastalarda OFEV tedavisine tamamen son verilmelidir.

Hipertansiyon

OFEV uygulaması, kan basıncını artırabilir. Sistemik kan basıncı, periyodik olarak ve klinik açıdan gerektiğinde ölçülmelidir.

Yara iyileşmesi komplikasyonu

INPULSIS çalışmalarında, yara iyileşmesinin bozulması şeklinde görülen olayların sıklığında bir artış gözlenmemiştir. Etki mekanizmasına bağlı olarak, nintedanib yara iyileşmesini bozabilir. Nintedanibin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştıran hiçbir özel çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, OFEV ile tedaviye, sadece, yeterli yara iyileşmesi olduğuna klinik değerlendirme ile karar verildikten sonra başlanmalı veya perioperatif olarak ara verilmiş olması durumunda yeniden başlanmalıdır.

Pirfenidon ile birlikte uygulama

Özel olarak tasarlanmış bir farmakokinetik çalışmada, IPF hastalarında nintedanib ile pirfenidonun eş zamanlı uygulanması araştırılmıştır. Bu sonuçlara dayanarak, kombinasyon şeklinde uygulandığında, nintedanib ile pirfenidon arasında önemli bir farmakokinetik ilaç- ilaç etkileşimini gösteren bir kanıt yoktur (bkz. Bölüm 5.2). 12 hafta süreyle günde iki kez 150 mg OFEV ve bu tedaviye ek olarak pirfenidon ile yapılan Faz IV INJOURNEY çalışmasından elde edilen ek veriler, bölüm 5.1’de açıklanmıştır. Hasta sayısının sınırlı olduğu göz önüne alındığında, bu çalışma sadece en sık görülen advers olayları tespit etmiş ve gastrointestinal advers olaylarda artış ve hepatik advers olay artışı açısından bir eğilimi göstermiştir. Her iki ilacın güvenlik profilindeki benzerlik düşünülürse, gastrointestinal ve hepatik advers olaylar dahil, ek advers olaylar beklenebilir. Pirfenidon ile eş zamanlı tedavinin yarar-risk dengesi belirlenmemiştir.

QT aralığı üzerindeki etki

Klinik çalışma programında, nintedanib için QT uzamasına dair hiçbir kanıt gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Diğer bazı tirozin kinaz inhibitörlerinin QT üzerinde bir etki sergilediği bilindiğinden, QTc uzaması gelişebilecek hastalarda nintedanib uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0S3k0RG83Z1AxZ1AxZmxXM0fY

Alerjik reaksiyon

Diyetle alınan soya ürünlerinin soyaya alerjisi olan kişilerde, şiddetli anafilaksi dahil, alerjik reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Yer fıstığı proteinine alerjisi olduğu bilinen hastalar, soya preparatlarına karşı şiddetli reaksiyon için artmış bir risk taşırlar.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib, bir P-gp substratıdır (bkz. Bölüm 5.2). İlaç-ilaç etkileşimi için özel olarak tasarlanmış bir çalışmada, potent bir P-gp inhibitörü olan ketokonazol ile birlikte uygulanması, nintedanibe maruziyeti EAA baz alınarak 1,61 kat, C_{maks} baz alınarak 1,83 kat artırmıştır. Güçlü bir P-gp indükleyicisi olan rifampisinle yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, nintedanibe maruziyet, nintedanibin tek başına uygulanmasına kıyasla, rifampisinle birlikte uygulandığında EAA baz alınarak %50,3, C_{maks} baz alınarak %60,3 azalmıştır. Eğer OFEV ile birlikte uygulanırsa, güçlü P-gp inhibitörleri (örneğin ketokonazol, eritromisin veya siklosporin) nintedanibe maruziyeti artırabilir. Bu gibi durumlarda hastalar, nintedanib tolerabilitesi açısından yakından izlenmelidir. Yan etkilerin ortaya çıkması durumunda, OFEV tedavisine ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin tamamen kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Güçlü P-gp indükleyicileri (örneğin, rifampisin, karbamazepin, fenitoin ve sarı kantaron otu) nintedanibe maruziyeti azaltabilir. Birlikte kullanım için alternatif bir ilaç seçerken, P-gp indüksiyonu potansiyeli olmayan veya bu etkisi çok az olan bir ilacın kullanımı düşünülmelidir.

Sitokrom (CYP)-enzimleri

Nintedanib biyotransformasyonunun sadece küçük bir kısmı CYP yolaklarını içerir. Nintedanib ve metabolitleri, serbest asit kısmı BIBF 1202 ve bunun glukuronidi BIBF 1202 glukuronid, prelinik çalışmalarda CYP enzimlerini inhibe etmemiş veya indüklememiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, nintedanib ile CYP metabolizmasına dayanan ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı düşük olarak kabul edilmektedir.

Diğer ilaçlarla birlikte uygulama

Nintedanibin hormonal kontraseptiflerle etkileşim potansiyeli araştırılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Özel bir veri yoktur. Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir. Nintedanibin güvenlilik, etkililik ve farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi <30 ml/dk) çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği: Özel bir veri yoktur. Nintedanib, esas olarak safra/feçes yoluyla elimine edilir (> % 90). Karaciğer bozukluğu olan hastalarda maruziyet artar.

Geriatrik popülasyon: Özel bir veri yoktur. Yaşlı hastalarda nintedanibin etkililiği ve güvenliliğinde genel olarak herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: OFEV'in etkililiği ve güvenliliği, 0-18 yaşındaki çocuklarda belirlenmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0S3k0RG83Z1AxZ1AxZmxXM0Fy

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Nintedanib insanlarda fetal hasara neden olabilir (bkz. Bölüm 5.3). Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, OFEV ile tedavi edilirken gebe kalmaktan sakınmaları konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalar, OFEV tedavisi boyunca ve son dozdan en az 3 ay sonrasına kadar yeterli kontrasepsiyon kullanmaları konusunda bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır. Nintedanibin hormonal kontraseptiflerin metabolizması ve etkililiği üzerindeki etkisi araştırılmadığından, gebelikten kaçınmak için ikinci bir kontrasepsiyon yöntemi olarak bariyer yöntemleri de uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda OFEV kullanımı hakkında hiçbir bilgi yoktur, ancak hayvanlar üzerindeki prelinik çalışmalar, bu etkin maddenin üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Nintedanib, insanlarda da fetal hasara neden olabileceğinden, gebelik süresince kullanılmamalıdır.

Kadın hastalar, OFEV ile tedavi sırasında gebe kalırlarsa doktor ya da eczacılarını bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Eğer hasta OFEV alırken gebe kalırsa, fetusa olabilecek zarar konusunda bilgilendirilmelidir. OFEV ile tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

OFEV'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

OFEV gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Laktasyon dönemi

Nintedanib ve metabolitlerinin insan sütüne geçişi hakkında hiçbir bilgi yoktur. Prelinik çalışmalar, nintedanib ve metabolitlerinin emziren sıçanların sütüne az miktarda (uygulanan dozun % 0,5'i veya daha azı) geçtiğini göstermiştir. Yenidoğanlar / infantlar üzerindeki olası bir risk göz ardı edilemez. OFEV ile tedavi süresince emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/fertilite

Prelinik araştırmalara dayanarak, erkek fertilesinin bozulması ile ilgili hiçbir kanıt yoktur (bkz. Bölüm 5.3). Subkronik ve kronik toksisite çalışmalarında, insanlarda önerilen maksimum doz olan günde iki kez 150 mg uygulanmasıyla elde edilen maruziyet ile karşılaştırılabilir bir sistemik maruziyet düzeyinde dişi sıçanların üreme yeteneğinin bozulduğuna dair bir kanıt yoktur (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OFEV'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi düşüktür. Hastalar, OFEV ile tedavileri süresince araç veya makine kullandıklarında dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Nintedanib, 1.529 idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) hastasının yer aldığı klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Aşağıda verilen güvenlik verileri, günde 2 kez 150 mg nintedanib tedavisini plasebo ile karşılaştıran, 1.061 IPF hastanın yer aldığı, 52 hafta süreli, iki Faz III, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmaya (INPULSIS-1 ve INPULSIS-2) ve pazarlama sonrası dönemde gözlenen verilere dayanmaktadır.

ve kusma, abdominal ağrı, iştahta azalma, vücut ağırlığında azalma ve hepatik enzimlerde yükselme bulunur.

Seçilmiş advers reaksiyonların yönetimi için bkz. Bölüm 4.4.

Advers reaksiyonların tablolı özetı

Aşağıdaki tablo advers reaksiyonların özetini, MedDRA sistem organ sınıflamasına ve sıklık sınıflarına göre vermektedir.

Tablo 1, 52 hafta süreli iki plasebo kontrollü Faz III klinik çalışmanın havuzunda, nintedanib grubunda (638 hasta) ve pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers reaksiyonların sıklığını özetlemektedir.

Bu bölümde belirtilen advers reaksiyonların sıklıkları şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyonlar, her sıklık grubunda azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmaktadır.

Tablo 1: Sıklık sınıflarına göre advers reaksiyonların özetı

Sıklık Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Trombositopeni	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Vücut ağırlığında azalma İştahta azalma	Dehidratasyon	
Kardiyak hastalıkları			Miyokard enfarktüsü	
Vasküler hastalıklar		Kanama (bkz. Bölüm 4.4)	Hipertansiyon	Anevrizmalar ve arter diseksiyonları
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare, Mide bulantısı, Abdominal ağrı	Kusma	Pankreatit Kolit	
Hepatobilyer hastalıklar	Hepatik enzimlerde yükselme	Alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi, Aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi, Gamma glutamil transferaz (GGT) yükselmesi	İlaça bağlı karaciğer hasarı, Hiperbilirubinemi, Kan alkali fosfataz (ALP) düzeyinde yükselme	

doku hastalıkları			Alopesi	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				Renal yetmezlik (bkz. Bölüm 4.4)
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı		

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Diyaire

Diyaire, nintedanib ile tedavi edilen hastaların % 62,4'ünde bildirilmiştir. Bu olay, nintedanib uygulanan hastaların % 3,3'ünde "şiddetli" olarak bildirilmiştir. Diyaire ortaya çıkan hastaların 2/3'ünden daha fazlası, diyarenin ilk belirtilerinin, tedavinin ilk 3 ayı içinde başladığını bildirmiştir. Diyaire, hastaların % 4,4'ünde tedavinin kalıcı olarak kesilmesine yol açmıştır. Bunun dışındaki diyaire olayları, antidiyareik tedavi, dozun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi ile kontrol altına alınmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Hepatik enzimlerde yükselme

Karaciğer enzimlerinde yükselmeler (bkz. Bölüm 4.4), nintedanib ile tedavi edilen hastaların % 13,6'sında bildirilmiştir. Karaciğer enzimlerindeki yükselmeler geri dönüşümlüdür ve klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı ile ilişkili değildir. Özel popülasyonlar, diyaire ve hepatik enzimlerde artış durumlarında, önerilen önlemler ve doz ayarlamaları konularında daha fazla bilgi için, ek olarak, sırasıyla, 4.4 ve 4.2 bölümlerine bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

OFEV doz aşımı için spesifik bir antidot veya tedavi yoktur. Onkoloji programında iki hasta sekiz güne kadar süreyle günde iki kez en fazla 600 mg'lık aşırı doz almıştır. Gözlenen advers reaksiyonlar, nintedanibin bilinen güvenlik profiliyle tutarlıdır (yani, karaciğer enzimlerinde yükselme ve gastrointestinal semptomlar). Her iki hastada da, bu advers reaksiyonlar iyileşmiştir. INPULSIS çalışmalarında bir hasta, kasıtlı olmayan bir şekilde, 21 gün süreyle 600 mg günlük doza maruz kalmıştır. Bu hastada ciddi olmayan bir advers olay (nazofarenjit) ortaya çıkmış ve uygun olmayan bu doz uygulaması sırasında düzelmiştir, başka bir olayın ortaya çıktığı bildirilmemiştir. Doz aşımı durumunda, tedaviye ara verilmeli ve uygun şekilde genel destekleyici önlemler başlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu ile tanımlanan elektronik imza ile onaylanmıştır. Elektronik imza doğrulama kodu : 1S3k0S3k0RG83Z1AxZ1AxZmxXM0Fy adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ağı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0S3k0RG83Z1AxZ1AxZmxXM0Fy

ATC kodu: L01XE31

Etki mekanizması

Nintedanib, platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) α ve β , fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) 1-3 ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) 1-3'ü de içeren küçük molekülü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Nintedanib, bu reseptörlerin adenozin trifosfat (ATP) bağlayan kısmına kompetitif bağlanır ve intraselüler sinyalizasyonu bloke eder. Ayrıca nintedanib, Flt-3 (Fms-benzeri tirozin-protein kinaz), Lck (lenfosit-spesifik tirozin-protein kinaz), Lyn (tirozin-protein kinaz lyn) ve Src (proto-onkogen tirozin-protein kinaz src) kinazları da inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler

Nintedanib, idiyopatik pulmoner fibrozis patolojisinde temel rol oynayan hücreler olan akciğer fibroblastları/miyofibroblastlarının proliferasyon, migrasyon ve farklılaşmasında kritik işlevi olan FGFR ve PDGFR sinyalizasyon kaskatlarının aktivasyonunu inhibe eder. Nintedanib ile VEGFR inhibisyonunun ve nintedanibin anti-anjiyojenik aktivitesinin IPF patolojisi üzerindeki potansiyel etkisi tam olarak anlaşılmamıştır. Nintedanib, klinik dışı akciğer fibrozu hastalık modellerinde, güçlü antifibrotik ve antiinflamatuvar etki sergilemiştir. Nintedanib, IPF hastalarından alınan insan akciğer fibroblastlarının çoğalmasında, yer değiştirmesini ve fibroblasttan miyofibroblasta dönüşümünü inhibe eder.

Klinik etkililik ve güvenlik

Nintedanibin klinik etkililiği, IPF hastalarında, aynı tasarımı iki Faz III, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çalışmada (INPULSIS-1 (1199.32) ve INPULSIS-2 (1199.34)) çalışılmıştır. FVC başlangıç değeri öngörülene göre $< \% 50$ olan veya başlangıçtaki karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO, hemoglobine göre düzeltilmiş) beklenene göre $< \% 30$ olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar, 52 hafta süreyle, günde iki kez OFEV 150 mg grubuna veya plasebo grubuna 3:2 oranında randomize edilmiştir.

Primer sonlanım noktası, Zorlanmış Vital Kapasitedeki (Forced Vital Capacity = FVC) azalmanın yıllık oranı olarak belirlenmiştir. Kilit sekonder sonlanım noktaları ise, 52. haftada Saint George Solunum Anketi (Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) total skorunda başlangıca göre değişme ve ilk akut IPF alevlenmesine kadar geçen zamandır.

FVC değerindeki düşmenin yıllık oranı

FVC değerindeki düşmenin (ml olarak) yıllık oranı, nintedanib alan hastalarda, plasebo alanlara göre, anlamlı şekilde azalmıştır. Tedavi etkisi her iki çalışmada da tutarlıdır. Bireysel ve havuzlanmış çalışma sonuçları için bkz. Tablo 2.

Tablo 2: INPULSIS-1, INPULSIS-2 çalışmalarına ve bunların havuzlanmış verilerine göre FVC (ml) değerindeki düşmenin yıllık oranı - tedavi edilenlere ait set

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış	
	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez
Analiz edilen hasta sayısı	204	309	219	329	423	638

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0S3k0RG83Z1AxZ1AxZmxXM0Fy

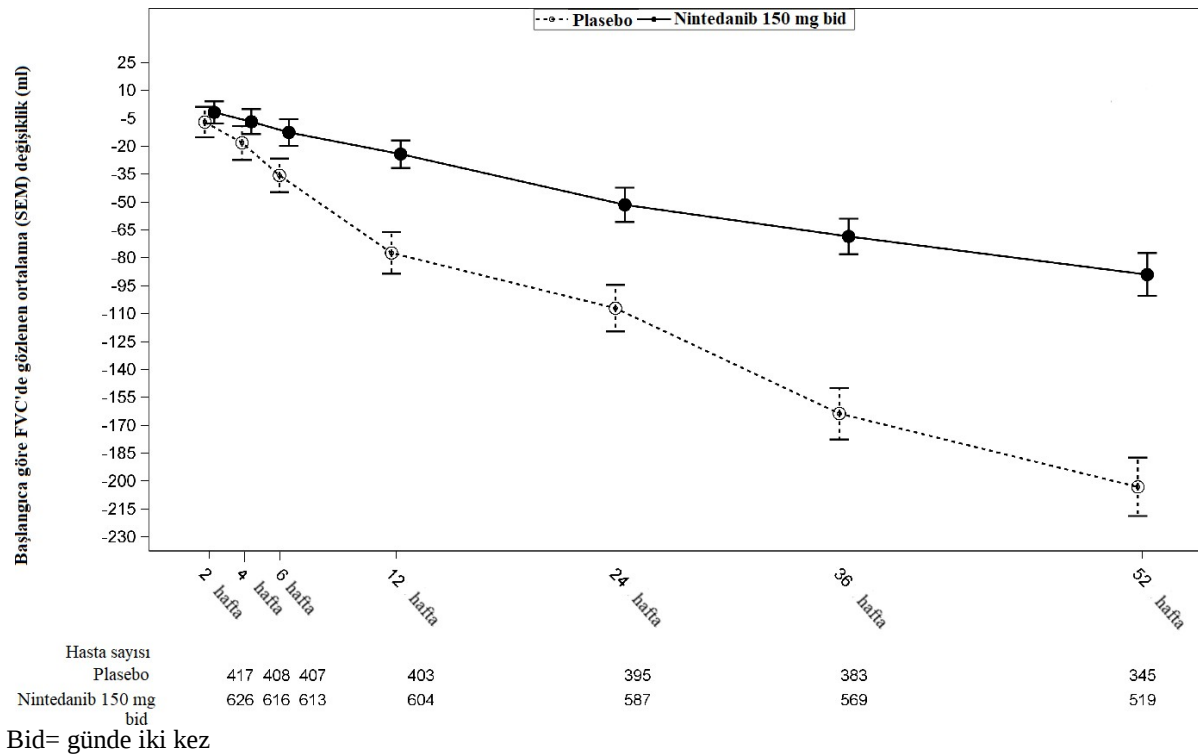
52 haftadaki düşme oranı ¹ (SE)	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Plaseboyla karşılaştırma						
Fark ¹		125,3		93,7		109,9
%95 GA		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144)
p-değeri		<0,0001		0,0002		<0,0001

¹Rastgele katsayılı regresyon modeline göre tahmin edilen
GA: Güven aralığı

FVC değerindeki yıllık düşme oranı üzerinde nintedanibin azaltıcı etkisinin sağlamlığı, tüm önceden belirlenmiş duyarlılık analizlerinde teyit edilmiştir. Eksik verileri olan hastalarda primer analizler, gözlenen son değerden sonra FVC değerindeki gerilemenin, aynı tedavi grubundaki diğer hastalardaki gerilemeye benzer olacağını varsaymaktadır. 52. haftada eksik verileri olan hastalarda, gözlenen son değerden sonra, FVC gerilemesinin tüm plasebo hastalarındaki gibi, aynı olacağını varsayan bir sensitivite analizinde, nintedanib ve plasebo arasında yıllık gerileme hızındaki uyarlanmış fark, INPULSIS-1 çalışmasında 113,9 mL/yıl (%95 GA 69,2, 158,5) ve INPULSIS-2 çalışmasında 83,3 mL/yıl (%95 GA 37,6, 129) olmuştur.

Ayrıca, FVC değerinde 52. haftada başlangıca göre değişiklik ve nintedanibin hastalığın ilerlemesini yavaşlatıcı etkilerine daha fazla kanıt sağlayan FVC yanıt analizi gibi diğer akciğer fonksiyonu sonlanım noktalarında benzer etkiler gözlenmiştir. INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 çalışmalarının havuzlanmış analizlerine dayanarak, her iki tedavi grubunda zaman içinde başlangıca göre ortaya çıkan değişikliklerin değerlendirmesi için Şekil 1'e bakınız.

Şekil 1: FVC değerinde başlangıca göre zaman içinde gözlenen değişikliklerin ortalaması (SEM) (INPULSIS -1 ve INPULSIS-2 çalışmaları havuzlanmıştır)



FVC yanıt analizi

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: TS9K053K0RG83Z1AXZ1AXZmX1M0Y

fazla olmadığı (Bu, IPF hastalarında mortalite riskindeki artışı gösteren eşik değeridir) hastalar” şeklinde tanımlanan FVC yanıt verenlerin oranı, nintedanib grubunda plasebo grubuna göre, anlamlı derecede daha yüksektir. Konservatif %10 eşik değerinin kullanıldığı analizlerde de benzer sonuçlar gözlenmiştir. Bireysel ve havuzlanmış çalışma sonuçları için bkz. Tablo 3.

Tablo 3: INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 çalışmalarına ve bunların havuzlanmış verilerine göre 52. haftada FVC yanıt verenlerin oranı - tedavi edilenlere ait set

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış	
	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez
Analiz edilen hasta sayısı	204	309	219	329	423	638
%5 eşik						
FVC yanıt verenlerin sayısı(%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53)
Plaseboyla karşılaştırma						
Odds Oranı		1,85		1,79		1,84
%95 GA		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p-değeri ²		0,001		0,0011		<0,0001
%10 eşik						
FVC yanıt verenlerin sayısı(%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Plaseboyla karşılaştırma						
Odds Oranı		1,91		1,29		1,58
%95 GA		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-değeri ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Yanıt verenler, 52 haftalık FVC değerlendirmesine ve eşik değerlerine bağlı olarak öngörülen FVC (%) değerinde %5'in veya %10'un üzerinde mutlak düşüş göstermeyen hastalardır.

²Lojistik regresyona dayanarak

Progresyona kadar geçen süre (öngörülen FVC değerinden $\geq$ %10 mutlak düşme veya ölüm) Her iki INPULSIS çalışmasında, plaseboyla kıyaslandığında, nintedanible tedavi edilen hastalarda progresyon riski, istatistiksel açıdan anlamlı derecede azalmıştır. Havuzlanmış analizlerde, tehlike oranı 0,6'dır. Bu değer, plaseboyla kıyaslandığında, nintedanible tedavi edilen hastalarda progresyon riskinin %40 azaldığını gösterir.

Tablo 4: INPULSIS-1, INPULSIS-2 çalışmaları ve bunların havuzlanmış verilerine göre, 52 hafta boyunca öngörülen % FVC değerinde $\geq$ %10 mutlak azalma veya ölüm yaşayan hastaların sıklığı ve progresyona kadar geçen süre - tedavi edilenlere ait set

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış	
	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez
Risk altındaki sayı	204	309	219	329	423	638

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doğrulan https://www.turkiye.gov.tr/saglik-ticari-ve-biyo-farmasutlar-uzak-satim-ve-dokümanin dogrulama kodu : 1S3k0S3k0RC83Z1AxxZ1AxxZmxXM0ey

Olay yaşayan hastalar, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Plaseboyla karşılaştırma ¹						
p-değeri ²		0,0001		0,0054		<0,0001
Tehlike oranı ³		0,53		0,67		0,6
%95 GA		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

¹372. güne kadar toplanan verilere dayanarak (52 hafta + 7 gün marjı)

²Log-sıra testi baz alınarak

³Cox regresyon modeli baz alınarak

52. haftada SGRQ total değerinin başlangıca göre değişimi

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (HRQoL) ölçen SGRQ total skoru, 52. haftada analiz edilmiştir. INPULSIS-2 çalışmasında, plasebo alan hastalar, günde iki kez 150 mg nintedanib alan hastalarla kıyaslandığında, SGRQ total skorunda başlangıca göre daha büyük bir artış göstermiştir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesindeki kötüleşme nintedanib grubunda daha küçüktür. Tedavi grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (-2,69; %95 GA; - 4,95, -0,43; p=0,0197).

INPULSIS-1 çalışmasında, 52. haftada SGRQ total skorundaki başlangıca göre artış, nintedanib ve plasebo arasında karşılaştırılabilir bulunmuştur (tedavi grupları arasındaki farklılık: -0,05; %95 GA; -2,5, 2,4; p=0,9657). INPULSIS çalışmalarının havuz analizinde, 52. haftaya kadar SGRQ total skorunda başlangıç değerine göre tahmin edilen ortalama değişme, nintedanib grubunda (3,53), plaseboya (4,96) göre daha küçüktür, tedavi grupları arasındaki farklılık, -1,43 (%95 GA; -3,09, 0,23; p= 0,0923) bulunmuştur. Genel olarak bakıldığında, SGRQ total skoru ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde nintedanibin etkisi orta derecededir ve bu durum plaseboya göre daha az bir kötüleşmeyi işaret eder.

İlk akut IPF alevlenmesine kadar geçen süre

INPULSIS-2 çalışmasında, 52 hafta boyunca ilk akut IPF alevlenmesi riski, nintedanib alan hastalarda, plasebo grubuna göre, anlamlı şekilde azalmış, INPULSIS-1 çalışmasında tedavi grupları arasında bir farklılık bulunmamıştır. INPULSIS çalışmalarının havuzlanmış analizinde, nintedanib alan hastalarda, plaseboya göre, sayısal olarak daha küçük bir ilk akut alevlenme riski gözlenmiştir. Bireysel ve havuzlanmış çalışma sonuçları için Tablo 5'e bakınız.

Tablo 5 INPULSIS-1, INPULSIS-2 çalışmaları ve bunların havuzlanmış verilerine göre, araştırmacının bildirdiği olaylara dayanarak, 52 hafta boyunca akut IPF alevlenmesi gösteren hastaların sıklığı ve ilk alevlenmeye kadar geçen zaman analizi - Tedavi edilenlere ait set

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış	
	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez
Risk altındaki sayı	204	309	219	329	423	638
Olay yaşayan hastalar, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Plaseboyla karşılaştırma ¹						
p-değeri ²		0,6728		0,005		0,0823
Tehlike oranı ³		1,15		0,38		0,64
%95 GA		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

¹372. gün boyunca toplanan verilere dayanarak (52 hafta + 7 gün marjı)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0S3k0RG83Z1AxZ1AxZmxXM0Fy

³Cox regresyon modeli baz alınarak

Akut IPF alevlenmesine ait araştırıcı tarafından bildirilen tüm advers olaylar, körlenmiş bir değerlendirme kurulu tarafından karara bağlanmıştır. "Doğrulanmış" veya "Şüpheli" olarak değerlendirilmiş ilk akut IPF alevlenmesine kadar geçen sürenin önceden tanımlanmış bir duyarlılık analizi, havuzlanmış verilerle gerçekleştirilmiştir. 52 hafta içinde ortaya çıkan karara bağlanmış en az 1 akut IPF alevlenmesine sahip hastaların sıklığı, nintedanib grubunda (hastaların %1,9'u) plasebo grubuna (hastaların %5,7'si) göre daha düşüktür. Havuzlanmış veriler kullanılarak karara bağlanmış alevlenme olaylarının olaya kadar geçen süre analizinde, tehlike oranı olarak 0,32 (%95 GA 0,16, 0,65; p= 0,001) bulunmuştur. Bu sonuç, karara bağlanmış ilk akut IPF alevlenmesinin görülmesi riskinin, herhangi bir zaman noktasında, nintedanib grubunda, plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğunu göstermektedir.

Sağkalım analizi

INPULSIS çalışmalarında sağkalım verilerinin önceden tanımlanmış havuz analizlerinde, 52 hafta boyunca genel mortalite, nintedanib grubunda (%5,5) plasebo grubuna (%7,8) göre daha düşük bulunmuştur. Ölüme kadar geçen sürenin analizinde, tehlike oranı olarak 0,7 (%95 GA 0,43, 1,12; p= 0,1399) bulunmuştur. Tüm sağkalım sonlanım noktalarının sonuçları (tedavi sırasında ölüm ve solunuma bağlı ölüm gibi), nintedanib lehine tutarlı bir sayısal farklılık göstermiştir.

Tablo 6. INPULSIS-1, INPULSIS-2 çalışmaları ve bunların havuzlanmış verilerine göre 52 hafta boyunca tüm nedenlere bağlı mortalite -tedavi edilenlere ait set

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış	
	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Ofev 150 mg Günde iki kez
Risk altındaki sayı	204	309	219	329	423	638
Olay yaşayan hastalar, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Plaseboyla karşılaştırma ¹						
p-değeri ²		0,288		0,2995		0,1399
Tehlike oranı ³		0,63		0,74		0,7
%95 GA		(0,29, 1,36)		(0,4, 1,35)		(0,43, 1,12)

¹372. güne kadar toplanan verilere dayanarak (52 hafta + 7 gün marjı)

²Log-sıra testi baz alınarak

³Cox regresyon modeli baz alınarak

Faz II çalışmasından (1199.30) destekleyici kanıtlar –günde iki kez OFEV 150 mg sonuçları
Etkililik açısından ek kanıtlar, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, günde iki kez 150 mg nintedanib doz grubunu da içeren bir Faz II doz bulma çalışmasından elde edilmiştir.

Primer sonlanım noktası olan 52 hafta süresince FVC değerindeki düşme oranı, nintedanib kolunda (-0,06 L/yıl, N= 84) plasebo koluna göre (-0,19 L/yıl, N=83) daha düşük olmuştur. Tedavi grupları arasındaki tahmin edilen farklılık, 0,131 L/yıl (%95 GA 0,027, 0,235) bulunmuştur. Tedavi grupları arasındaki farklılık, nominal istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (p= 0,0136).

5,46 olmuştur, bu durum sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin kötüleştiğini gösterir. Aynı parametre nintedanib için -0,66 bulunmuştur ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin stabil olduğunu gösterir. Nintedanib plasebo ile kıyaslandığında, tahmin edilen ortalama değişme -6,12 (%95 GA; -10,57, -1,67; p= 0,0071) olmuştur.

52 hafta boyunca akut IPF alevlenmesi yaşayan hasta sayısı, nintedanib grubunda (%2,3, N=86), plasebo grubuna göre (%13,8, N=87) daha düşük bulunmuştur. Nintedanibe karşılık plasebo için tahmin edilen tehlike oranı, 0,16 (%95 GA 0,04, 0,71: p= 0,0054) olmuştur.

Günde iki kez 150 mg OFEV ve ekleme tedavisi pirfenidon ile yapılan Faz IV INJOURNEY çalışmasından elde edilen ek veriler:

Nintedanib ile pirfenidonla eş zamanlı tedavi, randomize edilmiş 105 hastada 12 hafta süreyle, günde iki kez 150 mg nintedanib ve bu tedaviye ek olarak pirfenidon tedavisi (günde üç kez 801 mg'a titre edilmiştir) ile tek başına günde iki kez 150 mg nintedanib tedavisini karşılaştıran, açık etiketli, randomize çalışmada araştırılmıştır. Primer sonlanım noktası, başlangıçtan 12. haftaya kadar geçen sürede gastrointestinal advers olay yaşayan hastaların yüzdesidir. Gastrointestinal advers olaylar sık olarak görülmüştür ve her bir bileşenin bilinen güvenlik profili ile tutarlı bulunmuştur. Diyare, bulantı ve kusma en sık advers olaylardır ve nintedanibe eklenen pirfenidon tedavisine karşı tek başına nintedanib uygulanmasında, sırası ile, 20'ye (%37,7) karşı 16 (%31,4) hastada, 22'ye (%41,5) karşı 6 (%11,8) hastada ve 15'e (%28,3) karşı 6 (%11,8) hastada bildirilmiştir.

12. haftada, FVC değerinde başlangıca göre ortalama (SE) mutlak değişiklik, nintedanibe ekleme tedavisi olarak pirfenidon alan hastalarda -13,3 (17,4) ml olmuş (n=48), buna karşılık, tek başına nintedanib alan hastalarda -40,9 (31,4) ml (n= 44) olmuştur.

QT aralığı

Renal hücre kanserli hastalarda yapılan özel bir çalışmada, QT/QTc ölçümleri kaydedilmiş ve gerek oral tek doz 200 mg nintedanib ile ve gerekse 15 gün boyunca günde iki kez çoklu oral dozları uygulanan 200 mg nintedanib ile QTcF aralığının uzamadığı gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, idiyopatik pulmoner fibrozis için pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında OFEV ile yapılan çalışmaların sonuçlarını bildirme zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Nintedanib, tokluk koşullarında, yumuşak jelatin kapsül şeklinde, oral uygulamadan yaklaşık 2-4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmıştır (aralık 0,5-8 saat). Sağlıklı gönüllülerde 100 mg dozun mutlak biyoyararlanımı %4,69 olmuştur (%90 GA: 3,615-6,078). Emilim ve biyoyararlanım, taşıyıcı etkiler ve belirgin ilk geçiş metabolizmasıyla azalır. Doz orantısallığı, nintedanib maruziyetinde artışla gösterilmiştir (doz aralığı 50-450 mg günde bir kez ve 150-300 mg günde iki kez). Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına, en geç, dozlamının ilk haftası içinde ulaşmıştır.

Yemekten sonra alındığında, açlık durumundaki uygulamaya kıyasla, nintedanibe maruziyet yaklaşık 20 artmıştır (GA: 6,95-15,2) ve emilim geciktiricidir (medyan 1-2 saat);

toklukta: 3,98 saat).

Dağılım:

Nintedanib, en az bifazik dispozisyon kinetiği gösterir. İntravenöz infüzyondan sonra yüksek bir dağılım hacmi (V_{ss} : 1.050 L, %45 gCV) gözlenmiştir.

Nintedanibin *in vitro* olarak insan plazmasında proteinlere bağlanma oranı yüksek olmuştur (bağlanma fraksiyonu %97,8). Serum albümini majör bağlanma proteini olarak kabul edilmektedir. Nintedanib, plazmada tercihlî şekilde, 0,869'luk bir kan/plazma oranıyla dağılmaktadır.

Biyotransformasyon:

Nintedanibin başlıca metabolik reaksiyonu, esterazlar tarafından hidrolitik kırılmadır ve serbest asit kısmı olan BIBF 1202 ile sonuçlanır. Daha sonra BIBF 1202, uridin 5'-difosfo-glukuronosiltransferaz (UGT) enzimleri, yani UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ve UGT 1A10 tarafından BIBF 1202 glukuronide glukuronidlenir.

Nintedanib biyotransformasyonunun sadece küçük bir kısmı, başlıca enzim CYP 3A4 olmak üzere, CYP yollarından gerçekleşir. Majör CYP bağımlı metabolit, insan emilim-dağılım-metabolizma-atılım çalışmasında plazmada saptanamamıştır. *In vitro*, CYP'ye bağımlı metabolizma yaklaşık %5'ten sorumludur, buna karşılık esterle kırılma yaklaşık %25'ten sorumludur. Nintedanib, BIBF 1202 ve BIBF 1202 glukuronid, prelinik çalışmalarda CYP enzimlerini inhibe etmemiş ve indüklememiştir. Bu nedenle, nintedanib ile CYP substratları, CYP inhibitörleri veya CYP indükleyicileri arasında etkileşme beklenmez.

Eliminasyon:

İntravenöz infüzyondan sonra toplam plazma klerensi yüksektir (CL: 1,39 mL/dk, %28,8 gCV). Değişmemiş aktif maddenin 48 saat içindeki üriner atılımı, oral uygulama sonrasında dozun yaklaşık %0,05'i (%31,5 gCV), intravenöz uygulamadan sonra dozun yaklaşık %1,4'üdür (%24,2 gCV); renal klerens 20 ml/dk (%32,6 gCV) bulunmuştur. ^[14C]Nintedanibin oral uygulamasından sonra, ilaçla ilişkili radyoaktivitenin majör eliminasyon yolu, fekal/safra atılımıdır (dozun %93,4'ü, %2,61 gCV). Renal atılımın toplam klerense katkısı düşük olmuştur (dozun %0,649'u, %26,3 gCV). Doza başlanmasından sonra 4 gün içinde genel geri kazanımın tamamlandığı (%90'ın üzerinde) kabul edilmiştir. Nintedanibin terminal yarılanma ömrü 10 ila 15 saat arasında olmuştur (% gCV yaklaşık %50).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Nintedanib farmakokinetiğinin zamana göre doğrusal olduğu kabul edilebilir (yani, tek doz verileri çoklu doz verilerine ekstrapole edilebilir). Çoklu uygulamalara bağlı birikim C_{maks} için 1,04 kat ve EAA_{τ} için 1,38 kat olmuştur. Nintedanib çukur konsantrasyonları bir yıldan daha uzun bir süre stabil kalmıştır.

Taşıma:

Nintedanib P-gp'nin bir substratıdır. Nintedanibin bu taşıyıcı ile etkileşme potansiyeli için bölüm 4.5'e bakınız. Nintedanibin, OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 veya MRP- 2'nin bir substratı veya inhibitörü olmadığı *in vitro* koşullarda gösterilmiştir. Nintedanib bir BCRP substratı da değildir. Yalnızca, OCT-1, BCRP ve P-gp üzerinde zayıf bir inhibitör potansiyel, *in vitro* koşullarda, gözlenmiştir, bu durumun klinik anlamlılığının düşük olduğu düşünülmüştür. Aynı durum, nintedanibin bir OCT-1 substratı olması için de geçerlidir.

Hastalandaki karakteristik özellikler

Bu belge 2019 yılında elektronik imza ile onaylanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güncel elektronik imza ile onaylanmıştır. Dokümanın doğrulama kodu: TS3K53K0RG83Z1A71A5Z1nxXM0Fy

Nintedanibin farmakokinetik özellikleri, sağlığı korumak, II P hastaları ve kanser hastalarında

benzerdir. IPF ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında (N = 1.191) yürütülen bir popülasyon farmakokinetiği (PopPK) analizinin ve tanımlayıcı araştırmaların sonuçlarına göre, nintedanibe maruziyet, cinsiyet (vücut ağırlığına göre düzeltilmiş), hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ile tahmin edilen), alkol tüketimi veya P-gp genotipinden etkilenmemiştir.

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, yaş, vücut ağırlığı ve ırk faktörlerine bağlı olarak, nintedanib maruziyeti üzerinde orta derecede etkileri işaret etmiştir (bkz. Aşağıdaki bilgiler). Maruziyetteki yüksek bireylerarası değişkenlikler nedeniyle, gözlenen bu orta dereceli etkilerin klinik olarak önemli olmadığı kabul edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Yaş:

Nintedanibe maruziyet yaşla lineer olarak artmıştır. $EAA_{t,ss}$, medyan yaş olan 62 yıla göre, 45 yaşındaki bir hastada %16 azalmış ve 76 yaşındaki bir hastada ise %13 artmıştır. Analizlerde 29-85 yaş arası kapsanmıştır. Popülasyonun yaklaşık %5'i 75 yaşın üzerindedir. Bir popülasyon farmakokinetiği modeline göre, 65 yaş altındaki hastalarla kıyaslandığında, 75 yaş ve üzeri hastalarda nintedanib maruziyetinde yaklaşık %20-25 artış gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyonda çalışma yürütülmemiştir.

Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığı ve nintedanibe maruziyet arasında ters bir korelasyon gözlenmiştir. $EAA_{t,ss}$, medyan kilo olan 71,5 kg ağırlığındaki bir hastaya göre, 50 kg'lık bir hastada (5. persentil) %25 artmış ve 100 kg'lık bir hastada (95. persentil) %19 azalmıştır.

İrk:

Nintedanibe popülasyon ortalama maruziyeti, beyaz ırkla kıyaslandığında (vücut ağırlığına göre düzeltme yapılarak), Korelilerde %16-22 daha düşükken, Çinli, Tayvanlı ve Hintli hastalarda %33-50 ve Japon hastalarda ise %16 daha yüksek bulunmuştur. Siyah ırktan bireylere ait veriler çok sınırlıdır, ancak beyaz ırkla aynı aralıktadır.

Karaciğer bozukluğu:

Özel bir tek doz faz I çalışmasında ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, C_{maks} ve EAA değerlerine dayanarak nintedanibe maruziyet, hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A; GA %90 sırasıyla, C_{maks} için 1,3-3,7 ve EAA için 1,2-3,8) olan gönüllülerde 2,2 kat daha yüksek bulunmuştur. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child Pugh B) gönüllülerde, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, maruziyet, sırasıyla, C_{maks} 'a (GA %90 4,4-13,2) göre, 7,6 kat ve EAA değerine (GA %90 5,7-13,1) göre 8,7 kat daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan bireylerde (Child Pugh C) çalışma yapılmamıştır.

Pirfenidon ile birlikte tedavi:

Özel bir farmakokinetik çalışmada, IPF hastalarında, nintedanib ile eş zamanlı pirfenidon tedavisi araştırılmıştır. Grup 1, pirfenidonun günde üç kez 801 mg'a titre edilmesinden önce ve sonra, kararlı durumda, tek doz 150 mg nintedanib almıştır (tedavi edilen hasta sayısı=20). Grup 2, günde üç kez 801 mg kararlı durum pirfenidon tedavisi almış ve eş zamanlı nintedanib tedavisinden önce ve en az 7 gün süreyle günde iki kez 150 mg nintedanib eş zamanlı uygulamasından sonra bir farmakokinetik profillemeye yapılmıştır (tedavi edilen hasta sayısı=17). Grup 1'de, nintedanibin C_{maks} ve EAA_{0-tz} için uyarlanmış geometrik ortalaması oranları (güven aralığı (GA) %90) sırası ile %93 (%57 - %151) ve %96 (%70 - %131) olmuştur (bireyler arası ortalama oranları (güven aralığı (GA) %90) sırası ile %97 (%86 - %110) ve %95 (%86 - %110) olmuştur). Grup 2'de, nintedanibin C_{maks} ve EAA_{0-tz} için uyarlanmış geometrik ortalaması oranları (güven aralığı (GA) %90) sırası ile %97 (%86 - %110) ve %95 (%86 - %110) olmuştur (bireyler arası ortalama oranları (güven aralığı (GA) %90) sırası ile %97 (%86 - %110) ve %95 (%86 - %110) olmuştur).

Bu belge, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 153k0S3k0B83Z1AxZ4AxZmx7GM06y

106) olmuştur (bireyler arası karşılaştırma için n= 12).

Bu sonuçlara dayanarak, kombinasyon şeklinde uygulandığında, nintedanib ile pirfenidon arasında önemli bir farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimini gösteren bir kanıt yoktur (bkz. Bölüm 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Genel toksikoloji

Sıçan ve farelerde yapılan tek doz toksisite çalışmaları, nintedanibin akut toksisite potansiyelinin düşük olduğunu göstermiştir. Sıçanlardaki tekrar doz toksikoloji çalışmalarında advers etkiler (örneğin, epifizyal plakların kalınlaşması, kesici dişlerin lezyonu) çoğunlukla nintedanibin etki mekanizmasıyla (yani, VEGFR-2 inhibisyonu) ilişkili bulunmuştur. Bu değişiklikler, diğer VEGFR-2 inhibitörlerinden de bilinmektedir ve sınıf etkileri olarak kabul edilebilir.

Kemirgen olmayanlarda yapılan toksisite çalışmalarında, gıda tüketiminde azalma ve vücut ağırlığında azalmanın eşlik ettiği diyare ve kusma gözlenmiştir.

Sıçan, köpek ve Cynomolgus maymunlarında karaciğer enzimlerinde yükselmeye dair hiçbir kanıt bulunmamıştır. Diyare gibi ciddi advers etkilere bağlı olmayan hafif karaciğer enzim artışları sadece Rhesus maymunlarında gözlenmiştir.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda, günde iki kez 150 mg olan maksimum önerilen insan dozu (MRHD) ile elde edilen insan maruziyetinin altındaki düzeylerde, embriyofötal letalite ve teratojenik etkiler gözlenmiştir. Ayrıca, terapötik dozun altındaki maruziyet düzeylerinde aksiyal iskelet gelişimi ve büyük arterlerin gelişimi üzerine de etkiler kaydedilmiştir.

Tavşanlarda, maksimum önerilen insan dozundan yaklaşık 3 kat yüksek maruziyette embriyofötal letalite ve teratojenik etkiler gözlenmiştir. Ancak, embriyofötal aksiyal iskelet gelişimi ve kalp üzerindeki şüpheli etkiler, günde iki kez 150 mg şeklinde önerilen maksimum insan dozu ile elde edilenin altındaki bir maruziyette gözlenmiştir.

Sıçanlarda bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında, önerilen maksimum insan dozunun altında bir maruziyette prenatal ve postnatal gelişim üzerinde etkiler gözlenmiştir.

Sıçanlara uygulanan, implantasyona kadar süren bir erkek fertilitesi ve erken embriyonik gelişim çalışması, erkek üreme sistemi ve erkek fertilitesi üzerinde etkiler göstermemiştir.

Sıçanlarda, radyoaktif işaretli nintedanib ve/veya metabolitlerinin küçük miktarları süte salgılanmıştır (uygulanan dozun $\leq$ % 0,5'i).

Fare ve sıçanlarda yürütülen 2 yıllık karsinogenite çalışmalarında, nintedanibin karsinogenik potansiyeli ile ilgili bir kanıt ortaya çıkmamıştır.

Genotoksisite çalışmaları, nintedanib için hiçbir mutajenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0S3k0RG83Z1AxZ1AxZmxXM0Fy

Kapsül İçeriği

Orta zincirli trigliseridler
Katı yağ (bitkisel kaynaklıdır)
Soya lesitini (E322)

Kapsül gövdesi
Jelatin (domuz derisi kaynaklı)
Gliserol (%85)
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)

Baskı mürekkebi
Şellak glaze (Coccus Lacca adlı böcekten elde edilir)
Siyah demir oksit (E172)
Propilen glikol (E1520)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 10 kapsül içeren alüminyum/alüminyum blisterler, 60 kapsül içeren ambalajlarda piyasaya sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.
Nidakule Levent Apt. No:7/9/15
Şişli / İstanbul

Tel: (0 212) 329 1100
Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu hükmüne electronic olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0S3k0RG83Z1AxZ1AxZmxXM0Fy

2017/161

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ