

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Agarf 100 mg pehmekapslid

Agarf 150 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Agarf 100 mg pehmekapslid

Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati koguses, mis vastab 100 mg nintedaniibile.

Agarf 150 mg pehmekapslid

Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati koguses, mis vastab 150 mg nintedaniibile.

INN. *Nintedanibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel (kapsel).

Agarf 100 mg pehmekapslid

Virsikuvärvi läbipaistmatud piklikud ligikaudu 16 mm pikkusega kapslid, mis sisaldavad kollast viskoosset suspensiooni, mille ühele küljele on punase tindiga trükitud "NT 100".

Agarf 150 mg pehmekapslid

Pruunid läbipaistmatud piklikud ligikaudu 17 mm pikkusega kapslid, mis sisaldavad kollast viskoosset suspensiooni, mille ühele küljele on punase tindiga trükitud "NT 150".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Idiopaatilise kopsufibroosi ravi täiskasvanutel.

Progressseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivate interstitsiaalsete kopsuhaiguste ravi täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalse kopsuhaiguse ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada nende haiguste ravikogemusega arst, mille raviks Agarf on näidustatud.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 150 mg nintedaniibi kaks korda ööpäevas, manustatuna ligikaudu 12-tunnise vahega.

Annust 100 mg kaks korda ööpäevas soovitatakse kasutada ainult nendel patsientidel, kes ei talu annust 150 mg kaks korda ööpäevas.

Kui võtmiskord jääb vahele, tuleb järgmine soovitatav annus sisse võtta järgmisel võtmiskorral. Kui annus jääb vahele, ei tohi patsient võtta lisaannust. Soovitavat maksimaalset ööpäevast annust 300mg –ei tohi ületada.

Annuse kohandamine

Peale vajadusel kasutatava sümptomaatilise ravi võib Agarf[®] i kõrvaltoimete (vt lõigud 4.4 ja 4.8) ravi hõlmata ka annuse vähendamist ja ravi ajutist katkestamist, kuni spetsiifiline kõrvaltoime on taandunud sel määral, et raviga on võimalik jätkata. Ravi Agarf[®] iga võib jätkata täisannuses (täiskasvanud patsientidel 150 mg kaks korda ööpäevas) või vähendatud annuses (täiskasvanud patsientidel 100 mg kaks korda ööpäevas). Kui täiskasvanud patsient ei talu annust 100 mg kaks korda ööpäevas, tuleb ravi Agarf[®] iga lõpetada.

Kui kõhulahtisus, iiveldus ja/või oksendamine jätkuvad hoolimata asjakohasest toetavast ravist (sh antiemeetiline ravi), võib olla vaja annust vähendada või ravi katkestada. Ravi võib uuesti alustada vähendatud annuses (täiskasvanud patsientidel 100 mg kaks korda ööpäevas) või täisannuses (täiskasvanud patsientidel 150 mg korda ööpäevas). Juhul kui raske kõhulahtisus, iiveldus ja/või oksendamine püsivad sümptomaatilise ravist hoolimata, tuleb ravi Agarf[®] iga lõpetada (vt lõik 4.4).

Kui ravi katkestati aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) võialaniini aminotransferaasi (ALAT) väärtuse suurenemise tõttu >3 korda üle normi ülempiiri, võib pärast aminotransferaaside väärtuste alanemist algväärtuseni ravi Agarf[®] iga uuesti alustada vähendatud annuses (täiskasvanud patsientidel 100mg kaks korda ööpäevas), mida seejärel võib suurendada täisannuseni (täiskasvanud patsientidel 150mg kaks korda ööpäevas) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥65-aastased)

Eakatel patsientidel ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses. Eakatel ei ole *apriori* annuse kohandamine vajalik. ≥75-aastastel patsientidel võib annuse vähendamise vajadus kõrvaltoimete ohjamiseks olla tõenäolisem (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Algannuse kohandamine kerge kuni keskmise neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel ei ole nintedaniibi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat uuritud.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (Childi-Pugh' staadium A) on Agarf[®] i soovitatav annus 100 mg kaks korda ööpäevas, manustatuna ligikaudu 12-tunniste intervallidega. Kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium A) tuleb kõrvaltoimete ravimiseks kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist. Nintedaniibi ohutust ja efektiivsust Childi-Pugh' staadiumitena B ja C maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Mõõduka (Childi-Pugh' järgi staadium B) ja raske (Childi-Pugh' järgi staadium C) maksakahjustusega patsientidel ei ole ravi Agarf[®] iga soovitatav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lastel ei tohi nintedaniibi kasutada (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks. Kapslid tuleb sisse võtta koos toiduga ja alla neelata tervelt koos veega; kapsleid ei tohi närida.

Kapslit ei tohi avada ega purustada, et vältida kapslit käsitseva inimese tahtmatut kokkupuudet ravimiga (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti häired

Kõhulahtisus

Kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1) oli kõhulahtisus kõige sagedamini teatatud seedetrakti kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidest oli see kõrvaltoime kerge kuni mõõduka intensiivsusega ja esines esimese 3 ravikuu jooksul.

Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest kõhulahtisuse juhtudest, mis lõppesid dehüdratsiooni ja elektrolüütide tasakaaluhäiretega. Patsiente tuleb alates esimestest nähtudest ravida küllaldase vedeliku ja kõhulahtisusevastaste ravimitega, näiteks loperamiidiga, ja vajalik võib olla annuse vähendamine või ravi katkestamine. Ravi Agar[®]iga võib jätkata vähendatud annuses või täisannuses (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine“). Raske kõhulahtisuse püsimisel, vaatamata sümptomaatilisele ravile, tuleb ravi Agar[®]iga lõpetada.

Iiveldus ja oksendamine

Iiveldus ja oksendamine olid sageli esinevad seedetrakti kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidest olid iiveldus ja oksendamine kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Kliinilistes uuringutes tuli iivelduse tõttu ravi Agar[®]iga lõpetada kuni 2,1% patsientidest ja oksendamise tõttu ravi Agar[®]iga lõpetada kuni 1,4% patsientidest.

Kui sümptomid püsivad vaatamata asjakohasele toetavale ravile (kaasa arvatud antiemeetiline ravi), võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi katkestamine. Ravi võib jätkata vähendatud annuses või täisannuses (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine“). Raskete sümptomite püsimisel tuleb ravi Agar[®]iga lõpetada.

Maksafunktsioon

Agar[®]i ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud mõõduka (Childi-Pugh' staadium B) ja raske (Childi-Pugh' staadium C) maksakahjustusega patsientidel. Seega ei ole nendel patsientidel ravi Agar[®]iga soovitatav (vt lõik 4.2). Ekspositsiooni suurenemise tõttu võib kõrvaltoimete risk olla suurenenud kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium A). Kerge maksafunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsiente (Childi-Pugh' staadium A) tuleb ravida Agar[®]i vähendatud annusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Nintedaniibiga ravi korral on täheldatud ravimist tingitud maksakahjustusi, sh raskeid, letaalse lõppega maksakahjustusi. Enamik maksaga seotud kõrvalnähtudest ilmneb esimese kolme ravikuu jooksul, seega tuleb maksa transaminaasi aktiivsust ja bilirubiini sisaldust kontrollida enne ravi alustamist Agar[®]iga ja esimese ravikuu jooksul. Seejärel tuleb patsiente regulaarselt jälgida järgmise kahe ravikuu jooksul ning seejärel perioodiliselt (näiteks patsiendi igal visiidil) või vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksaensüümide (ALAT, ASAT, vere aluseline fosfataas (*blood alkaline phosphatase*, ALP), gammaglutamüül transferaas (GGT), vt lõik 4.8) ja bilirubiini väärtuste suurenemised olid enamikul juhtudel pärast annuse vähendamist või ravi katkestamist pöörduvad. Kui tuvastatakse transferaaside (ASAT või ALAT) aktiivsuse suurenemine >3 korda üle normi ülempiiri, on soovitatav Agar[®]i annust vähendada või ravi katkestada ning patsienti tähelepanelikult jälgida. Kui transferaaside aktiivsus langeb tagasi algväärtuseni, võib ravi Agar[®]iga jätkata täisannuses või vähendatud annuses, mida

seejärel võib uuesti suurendada täisannuseni (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine“). Kui maksafunktsiooni näitajate aktiivsuse suurenemine on seotud maksakahjustuse kliiniliste tunnuste või sümptomitega, näiteks ikterusega, tuleb ravi Agar[®]iga püsivalt lõpetada. Patsienti tuleb uurida maksaensüümide aktiivsuse suurenemise teiste põhjuste suhtes.

Väikese kehakaaluga täiskasvanud patsientidel (<65kg), Aasia päritolu ja naissoost patsientidel on maksaensüümide aktiivsuse suurenemise risk suurem. Nintedaniibi ekspositsioon suurenes lineaarselt lähtuvalt patsiendi vanusest, mis võib suurendada ka maksaensüümide aktiivsuse suurenemise riski (vt lõik 5.2). Nende riskiteguritega patsiente soovitatakse tähelepanelikult jälgida.

Neerufunktsioon

Nintedaniibi kasutamisel on teatatud neerukahjustuse/-puudulikkuse juhtudest, mis mõnel juhul olid letaalse lõppega (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb nintedaniibiga ravi ajal jälgida, erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kellel esinevad neerukahjustuse/-puudulikkuse riskitegurid. Neerukahjustuse/-puudulikkuse korral tuleb kaaluda ravi kohandamist (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine“).

Verejooks

Vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptori (VEGFR, *vascularendothelial growth factor receptor*) inhibeerimist võib seostada veritsusriski suurenemisega.

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel on teada veritsusrisk, sealhulgas veritsuste päriliku eelsoodumusega patsiendid või täisannuses antikoagulantravi saavad patsiendid. Turuletulekujärgselt on teatatud mittetõsistest ja tõsistest veritsuse juhtudest, sh surmaga lõppenud juhtudest (nii patsientidel, kes said kui ka patsientidel, kes ei saanud samaaegselt hüübimisvastast ravi või teisi ravimeid, mis võivad veritsust põhjustada). Seega tohib neid patsiente ravida Agar[®]iga ainult siis, kui eeldatav kasu ületab võimaliku riski.

Arteriaalne trombemboolia

Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli hiljuti esinenud müokardiinfarkt või insult. Täiskasvanud patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes teatati arteriaalsest trombembooliast harva (uuringus INPULSIS 2,5% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 0,9% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,9%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSICIS 0,7% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseebot saanud patsientidest). Uuringutes INPULSIS oli müokardiinfarkti esinemissagedus nintedaniibiga ravitud rühmas suurem (1,6%) võrreldes platseeborühmaga (0,5%), samal ajal kui südame isheemiatõvele viitavate kõrvaltoimete osakaal oli nintedaniibi ja platseeborühmades ühetaoline. Uuringus INBUILD täheldati müokardiinfarkti harva: 0,9% nintedaniibiga ravitud rühma patsientidest ja 0,9% platseeborühma patsientidest. Uuringus SENSICIS täheldati müokardiinfarkti platseeborühmas harva (0,7%) ja nintedaniibi rühmas ei täheldatud. Suurema kardiovaskulaarse riskiga patsientide, sealhulgas teadaoleva koronaarhaigusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Ägeda müokardiisheemia tunnuste või sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-rajaga inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Agar[®] kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Venoosne trombemboolia

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud nintedaniibiga ravitud patsientidel venoosse trombemboolia riski suurenemist. Lähtuvalt nintedaniibi toimemehhanismist võib patsientidel olla suurem trombembooliate tekkerisk.

Seedetrakti perforatsioonid ja isheemiline koliit

Täiskasvanud patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes oli perforatsiooni esinemissagedus mõlema ravirühma patsientidel kuni 0,3%. Lähtuvalt nintedaniibi toimemehhanismist võib patsientidel olla suurem seedetrakti perforatsioonide tekkerisk. Turuletulekujärgselt on teatatud seedetrakti

perforatsiooni ja isheemilise koliidi juhtudest, millest mõned olid letaalse lõppega. Eriline ettevaatus on vajalik varasema kõhuõõneoperatsiooniga, peptilise haavandi või divertikuloosi anamneesiga või samaaegselt kortikosteroidide või MSPVA-sid saavate patsientide ravimisel. Ravi Agar[®] iga tohib alustada mitte varem kui 4 nädalat pärast kõhuõõneoperatsiooni. Patsientidel, kellel tekib seedetrakti perforatsioon või isheemiline koliit, tuleb ravi Agar[®] iga püsivalt katkestada. Erandkorras võib Agar[®] i manustamist uuesti alustada pärast isheemilise koliidi täielikku taandumist ja patsiendi seisundi ning muude riskitegurite hoolikat hindamist.

Nefrootilise raskusastmega proteiinuuria ja trombootiline mikroangiopaatia

Turuletulekujärgselt on teatatud väga vähestest nefrootilise raskusastmega proteiinuuria juhtudest kas koos neerufunktsiooni kahjustusega või ilma. Individuaalsete juhtude histoloogilised leiud vastasid glomerulaarsele mikroangiopaatiale kas koos neeruveenitrombidega või ilma. Pärast nintedaniibi manustamise lõpetamist on täheldatud sümptomite möödumist, mõnel juhul püsis proteiinuuria. Ravi katkestamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekivad nefrootilise sündroomi nähud ja sümptomid.

VEGF-aja inhibiitoreid on seostatud trombootilise mikroangiopaatia (TMA), sh üksikud juhud nintedaniibiga. Kui nintedaniibiga ravitava patsiendil tuvastatakse TMA-ga seostatavad laboratoorsed või kliinilised leiud, tuleb ravi nintedaniibiga lõpetada ja teha põhjalik hindamine TMA suhtes.

Hüpertensioon

Agar[®] i manustamine võib tõsta vererõhku. Süsteemset vererõhku tuleb mõõta regulaarselt ja vastavalt kliinilisele vajadusele.

Pulmonaalhüpertensioon

Andmed Agar[®] i kasutamise kohta pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel on piiratud hulgal. Raske pulmonaalhüpertensiooniga (südame minutimaht ≤ 21 l/min/m² või parenteraalne epoprostenooli/treprostiniili manustamine või äge parempoolne südamepuudulikkus) patsiente uuringutesse INBUILD ja SENSICIS ei kaasatud.

Raske pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel ei tohi Agar[®] i kasutada. Kerge kuni mõõduka pulmonaalhüpertensiooniga patsiente soovitatakse tähelepanelikult jälgida.

Haavaparanemishäired

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud haavaparanemishäirete esinemissageduse suurenemist. Toimemehhanismile tuginedes võib nintedaniib takistada haava paranemist. Spetsiifilisi uuringuid nintedaniibi toime kohta haavaparanemisele ei ole tehtud. Ravi Agar[®] iga tuleb seega alustada või perioperatiivse probleemide korral jätkata ainult siis, kui haav on kliinilise hinnangu kohaselt küllaldaselt paranenud.

Manustamine koos pirfenidooniga

Spetsiifilises farmakokineetika uuringus uuriti nintedaniibi ja pirfenidooni samaaegset kasutamist IPF-iga patsientidel. Selle tulemuste põhjal puuduvad tõendid olulise farmakokineetilise koostoime kohta nintedaniibi ja pirfenidooni koosmanustamisel (vt lõik 5.2). Võttes arvesse mõlema ravimpreparaadi ohutusprofiilide sarnasust, võib eeldada nende võimendavat toimet üksteise kõrvaltoimetele, sh seedetrakti ja maksagaseotud kõrvaltoimetele. Samaaegse pirfenidoonravi kasu/riski suhe ei ole tõestatud.

Toime QT-intervallile

Nintedaniibi kliinilise uuringu programmis QT-intervalli pikenemist ei täheldatud (lõik 5.1). Mõned teised türosiinkinaasi inhibiitorid avaldavad teadaolevalt toimet QT-intervallile, seega tuleb olla ettevaatlik nintedaniibi manustamisel QTc-intervalli pikenemise riskiga patsientidele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

P-glükoproteiin (P-gp)

Nintedaniib on P-gp substraat (vt lõik 5.2). Spetsiaalses ravimi koostoimete uuringus suurendas tugeva P-gp inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine nintedaniibi ekspositsiooni AUC alusel 1,61

korda ja C_{max} alusel 1,83 korda. Tugeva P-gp indutseerija rifampitsiiniga tehtud ravimite koostoimete uuringus vähendas nintedaniibi manustamine koos rifampitsiiniga nintedaniibi ekspositsiooni AUC alusel 50,3% ja C_{max} alusel 60,3% võrreldes ainult nintedaniibi manustamisega. Agar^figa koosmanustamisel võivad tugevad P-gp inhibiitorid (nt ketokonasool, erütromütsiin või tsüklosporiin) suurendada nintedaniibi plasmakontsentratsiooni. Sellistel juhtudel tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida nintedaniibi taluvuse osas. Kõrvaltoimete raviks võib olla vajalik nintedaniibiga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Tugevad P-gp indutseerijad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna) võivad vähendada nintedaniibi plasmakontsentratsiooni. Kaaluma peab koosmanustamiseks sellise ravimi valimist, millel P-gp indutseerimise võime puudub või on minimaalne.

Tsütokroomi (CYP) ensüümid

Ainult väike osa nintedaniibi biotransformatsioonist toimus CYP ainevahetusradade kaudu. Nintedaniib ja selle metaboliidid, vaba happefragment BIBF 1202 ja selle glükuronid BIBF 1202 glükuronid, ei pärssinud ega indutseerinud prekliinilistes uuringutes CYP-ensüüme (vt lõik 5.2). Seega peetakse CYP-metabolismil põhinevat ravimite koostoimet nintedaniibiga vähetõenäoliseks.

Manustamine koos teiste ravimitega

Nintedaniibi manustamine koos suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega ei muutnud olulisel määral suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Nintedaniibi manustamine koos bosentaaniga ei muutnud nintedaniibi farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Nintedaniib võib inimestel põhjustada kahjulikku toimet lootele (vt lõik 5.3). Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada vältida rasestumist Agar^figa ravi ajal ja kasutada väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi alguses, ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast Agar^fi viimase annuse võtmist. Nintedaniib ei mõjuta olulisel määral etünüülöstradioli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsiooni (vt lõik 5.2). Suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust võivad häirida oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seisundid, mille puhul imendumine võib olla häiritud. Naistel, kes kasutavad suukaudseid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid ja kellel esineb selliseid seisundeid, tuleb soovitada kasutada alternatiivset väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Agar^fi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid selle toimeainega tehtud prekliinilised loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna nintedaniib võib ka inimestel lootekahjustusi põhjustada, ei tohi seda raseduse ajal kasutada (vt lõik 4.3) ja rasedustest tuleb teha enne ravi alustamist Agar^figa ja vajaduse korral ravi ajal.

Naispatsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid oma arsti või apteekrit, kui nad Agar^figa ravi ajal rasestuvad.

Kui patsient rasestub Agar^figa ravi ajal, tuleb ravi katkestada ja patsienti tuleb teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Imetamine

Andmed nintedaniibi ja selle metaboliitide eritamise kohta inimese rinnapiima puuduvad. Prekliinilised uuringud näitasid, et imetavate rottide piima eritati väike osa nintedaniibi ja selle metaboliite ($\leq 0,5\%$ manustatud annusest). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Agar^figa ravi ajal.

Fertiilsus

Prekliiniliste andmete alusel puuduvad tõendid meeste fertiilsuse kahjustuste kohta (vt lõik 5.3). Subkroonilise ja kroonilise toksilisuse uuringutes ei leitud tõendeid emaste rottide viljakuse kahjustamise kohta sellise süsteemse ekspositsioonitaseme juures, mis on võrreldav inimestele soovitatava maksimaalse annusega 150 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Agarf mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada ravi ajal selle ravimiga olla autojuhtimise või masinate käsitsemise ajal ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kuulusid nintedaniibi kasutamisega seoses kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimete hulka kuulusid muuhulgas kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, kõhuvalu, söögiisu vähenemine, kehakaalu langus ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Teave valitud kõrvaltoimete ravimise kohta vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on esitatud kokkuvõtte kõrvaltoimetest MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kategooriate kaupa järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1: Kõrvaltoimete kokkuvõtte sageduskategooria järgi.

Organsüsteemi klass eelistermin	Esinemissagedus		
	Idiopaatiline kopsufibroos	Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (interstitial lung diseases, ILD)	Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ainevahetus-ja toitumishäired			
Kehakaalu langus	Sage	Sage	Sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Sage
Dehüdratsioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata
Südame häired			
Müokardiinfarkt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata
Vaskulaarsed häired			
Veritsus (vt lõik 4.4)	Sage	Sage	Sage
Hüpertensioon	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Aneurüsmid ja arteridissektsioonid	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Oksendamine	Sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata
Koliit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Organsüsteemi klass eelistermin	Esinemissagedus		
	Idiopaatiline kopsufibroos	Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (interstitial lung diseases, ILD)	Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus
Maksa ja sapiteede häired			
Ravimitest tingitud maksakahjustus	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Sage
Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Hüperbilirubineemia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere aluselise fosfataasi (ALP) aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Alopeetsia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired			
Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)	Teadmata	Teadmata	Aeg-ajalt
Proteinuuria	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata
Närvisüsteemi häired			
Peavalu	Sage	Sage	Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõhulahtisus

Kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1) oli kõhulahtisus kõige sagedamini teatatud seedetraktiga seotud kõrvaltoime. Enamikul patsientidest esines see kõrvaltoime kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Enam kui 2/3 kõhulahtisusega patsientidest teatas kõhulahtisuse tekkest juba esimese kolme ravikuu jooksul. Enamikul patsientidest oli võimalik sümptomeid leevendada kõhulahtisusevastase ravi, annuse vähendamise või ravi katkestamisega (vt lõik 4.4). Tabelis 2 on esitatud kokkuvõtte kliinilistes uuringutes teatatud kõhulahtisuse juhtudest:

Tabel 2: Kõhulahtisus kliinilistes uuringutes 52 nädala jooksul

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Platseebo	Nintedaniib	Platseebo	Nintedaniib	Platseebo	Nintedaniib
Kõhulahtisus	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Raske kõhulahtisus	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Platseebo	Nintedaniib	Platseebo	Nintedaniib	Platseebo	Nintedaniib
Kõhulahtisus, mille tagajärjel tuli Agarfi annust vähendada	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Kõhulahtisus, mille tagajärjel tuli Agarfi manustamine lõpetada	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

INPULSIS-uuringutes teatati maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.4) 13,6% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 2,6% platseeboga ravitud patsientidest. Uuringus INBUILD teatati maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest 22,6% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 5,7% platseeboga ravitud patsientidest. Uuringus SENSCIS teatati maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest 13,2% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 3,1% platseeboga ravitud patsientidest. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oli pöörduv ega olnud seotud kliiniliselt väljendunud maksahaigusega. Lisateavet patsientide erirühmade, kõhulahtisuse ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemise puhul soovitatavate abinõude ja annuse kohandamise kohta lugege lisaks vastavalt lõikudest 4.4 ja 4.2.

Veritsus

Kliinilistes uuringutes oli veritsuse esinemissagedus nintedaniibiga ravitud patsientidel veidi suurem või esinemissagedused olid ravirühmades sarnased (uuringus INPULSIS 10,3% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 7,8%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 11,1% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 12,7%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSCIS 11,1% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 8,3%-ga platseebot saanud patsientidest). Veritsuse korral teatati kõige sagedamini mittetõsisest ninaverejooksust. Tõsisest veritsustest teatati kahes ravirühmas harva (uuringus INPULSIS 1,3% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 1,4%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 0,9% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 1,5%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSCIS 1,4% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseebot saanud patsientidest). Turuletulekujärgselt teatatud veritsused hõlmavad muu hulgas seedetrakti, respiratoorse süsteemi ja kesknärvisüsteemi veritsusi. Kõige sagedamini esineb veritsust seedetraktis (vt lõik 4.4).

Proteинуuria

Kliinilistes uuringutes oli proteинуuria esinemissagedus väike ja ravirühmades sarnane (uuringus INPULSIS 0,8% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,5%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 1,5% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 1,8%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSCIS 1,0% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,0%-ga platseebot saanud patsientidest). Kliinilistes uuringutes ei ole nefrootilisest sündroomist teatatud. Turuletulekujärgselt on teatatud väga vähestest nefrootilise raskusastmega proteинуuria juhtudest kas koos neerufunktsiooni kahjustusega või ilma. Individuaalsete juhtude histoloogilised leiud vastasid glomerulaarsele mikroangiopaatialle kas koos neeruveeni trombidega või ilma. Pärast nintedaniibi manustamise lõpetamist on täheldatud sümptomite möödumist, mõnel juhul püsis proteинуuria. Ravi katkestamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekivad nefrootilise sündroomi nähud ja sümptomid (vt lõik 4.4).

Lapsed

Nintedaniibi ohutusandmed lastel on piiratud.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus kestusega 24 nädalat, raviti kokku 39 patsienti vanuses 6...17 aastat, millele järgnes erineva kestusega avatud ravi nintedaniibiga (vt lõik

5.1). Kooskõlas teadaoleva ohutusprofiiliga IPF-i, muude krooniliste, progresseeruva fenotüübiga fibroseerivateILD-dega ja SSc-ILD-ga täiskasvanud patsientidel olid platseebokontrolliga perioodil nintedaniibi kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kõhulahtisus (38,5%), oksendamine (26,9%), iiveldus (19,2%), kõhuvalu (19,2%) ja peavalu (11,5%).

Platseebokontrolliga perioodil olid nintedaniibi kasutamisel maksa ja sapiteede häireteks maksakahjustus (3,8%) ja maksafunktsiooni näitajate aktiivsuse suurenemine analüüsides (3,8%). Andmete piiratus tõttu ei ole täpselt teada, kas ravimist põhjustatud maksakahjustuse risk on lastel samasugune kui täiskasvanutel (vt lõik 4.4).

Prekliiniliste leidude põhjal jälgiti laste kliinilises uuringus kasvu ning luude ja hammaste arengut kui potentsiaalseid riskide allikaid (vt lõik 5.3). Võimalik mõju kasvule ja hammaste arengule ei ole teada (vt lõik 5.1).

Pikaajalised ohutusandmed laste kohta puuduvad. Võimalik mõju kasvule ja hammaste arengule, puberteedilening maksakahjustuse risk ei ole lõplikult välja selgitatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nintedaniibi üleannustamise vastu puudub spetsiifiline antidoot või ravi. Onkoloogilise raviprogrammi raames said kaks patsienti kuni kaheksa päeva jooksul üleannustamise maksimaalselt 600 mg kaks korda ööpäevas. Täheldatud kõrvaltoimed ühtisid nintedaniibi teadaoleva ohutusprofiiliga, st esinesid maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja seedetrakti sümptomid. Mõlemad patsiendid taastusid nendest kõrvaltoimetest. INPULSIS-uuringutes oli ühe patsiendi ekspositsioon juhuslikult 600 mg ööpäevas kokku 21 päeva jooksul. Esines mitteraske kõrvaltoime (nasofarüngiit), mis lahenes ebaõige annustamisperioodi jooksul. Teisi teatatud kõrvaltoimeid selle perioodi jooksul ei tekkinud. Üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja vajadusest lähtuvalt kasutada üldisi toetavaid abinõusid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvujavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX09

Toimemehhanism

Nintedaniib on väikesemolekuliline türosiinkinaasi inhibiitor, toimides muuhulgas trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptoritesse (PDGFR) α ja β ja fibroblastide kasvufaktori retseptoritesse (FGFR)1-3 ja VEGFR1-3. Peale selle inhibeerib nintedaniib Lck (lümfootsüüdispetsiifilist valgu türosiinkinaasi), Lyn (valgu türosiinkinaasi lyn) ja Src (pro-onkogeeni valgu türosiinkinaasi src) ja CSF1R (*colony stimulating factor1 receptor*, kolooniat stimuleeriva faktori 1 retseptori) kinaase. Nintedaniib seondub konkureerivalt nende kinaaside adenosiin trifosfaadi (ATP-d) seandumiskohaga ja blokeerib rakusisesed signaalikaskaadid, mille osalemist fibroblastide remodelleerimise patogeneesis on täheldatud interstitsiaalsete kopsuhaiguste korral.

Farmakodünaamilised toimed

Inimrakkudega tehtud *in vitro* uuringutes on nintedaniib inhibeerinud neid protsesse, mis oletatavasti osalevad fibroblastide patogeneesi käivitamisel, profibroblastide mediaatorite vabastamisel perifeerse vere monotsüütidest ja makrofaagide polariseerimisel alternatiivselt aktiveeritud makrofaagideks. Nintedaniib inhibeerib elundite fibroosi põhiprotsesse, fibroblastide proliferatsiooni ja migratsiooni ning transformeerumist aktiivseks müofibroblasti fenotüübiks, ja rakuvälise maatriksi sekretsiooni.

Loomkatsetes on nintedaniibil olnud IPF, SSc/SSc-ILD, reumatoidartriidiga seostatud (RA)-ILD ja teiste elundite fibroosi mitmetes mudelites põletikuvastane toime ja kopsudes, nahal, südames, neerudes ja maksas fibroosivastane toime. Samuti avaldas nintedaniib mõju vaskulaarsele aktiivsusele. Ravim vähendas vaskulaarsete silelihasrakkude proliferatsiooni, kopsuveresoonte seinte paksust ja ummistunud kopsuveresoonte osakaalu, seeläbi vähendades naha mikrovaskulaarsete endoteelirakkude apoptoosi ja nõrgendades pulmonaalset vaskulaarset remodelleerumist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)

Nintedaniibi kliinilist efektiivsust on IPF-iga patsientidel uuritud kahes identse ülesehitusega III faasi topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (INPULSIS-1 (1199.32) ja INPULSIS-2 (1199.34)). Uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle FVC algväärtus oli <50% eeldatavast või kelle süsinikmonooksiidi diffusioonikapatsiteedi näitaja (hemoglobiini suhtes korrigeeritud DLCO) algväärtus oli <30% eeldatavast. Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:2 kahte rühma: kas 52 nädalat kestev nintedaniibi 150 mg kaks korda ööpäevas või platseebo kaks korda ööpäevas.

Esmane tulemusnäitaja oli forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) vähenemise määr aastas. Peamised teised tulemusnäitajad olid Saint George'i hingamisküsimustiku (SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*) koguskoori muutus 52.nädalal võrreldes algväärtusega ja aeg esimese akuutse IPF-i ägenemiseni.

FVC vähenemise määr aastas

FVC (milliliitrites) vähenemise määr aastas oli nintedaniibi saanud patsientidel oluliselt väiksem kui platseebot saanud patsientidel. Ravitoime oli ühetaoline mõlemas uuringus. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 3.

Tabel 3: FVC (ml) vähenemise määr aastas INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 uuringutes ning uuringute koondandmed ravitud patsientidel.

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Vähenemise määr ¹ (SE) 52 nädala jooksul	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Võrdlus platseeboga						
Erinevus ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-väärtus		<0,0001		0,0002		<0,0001

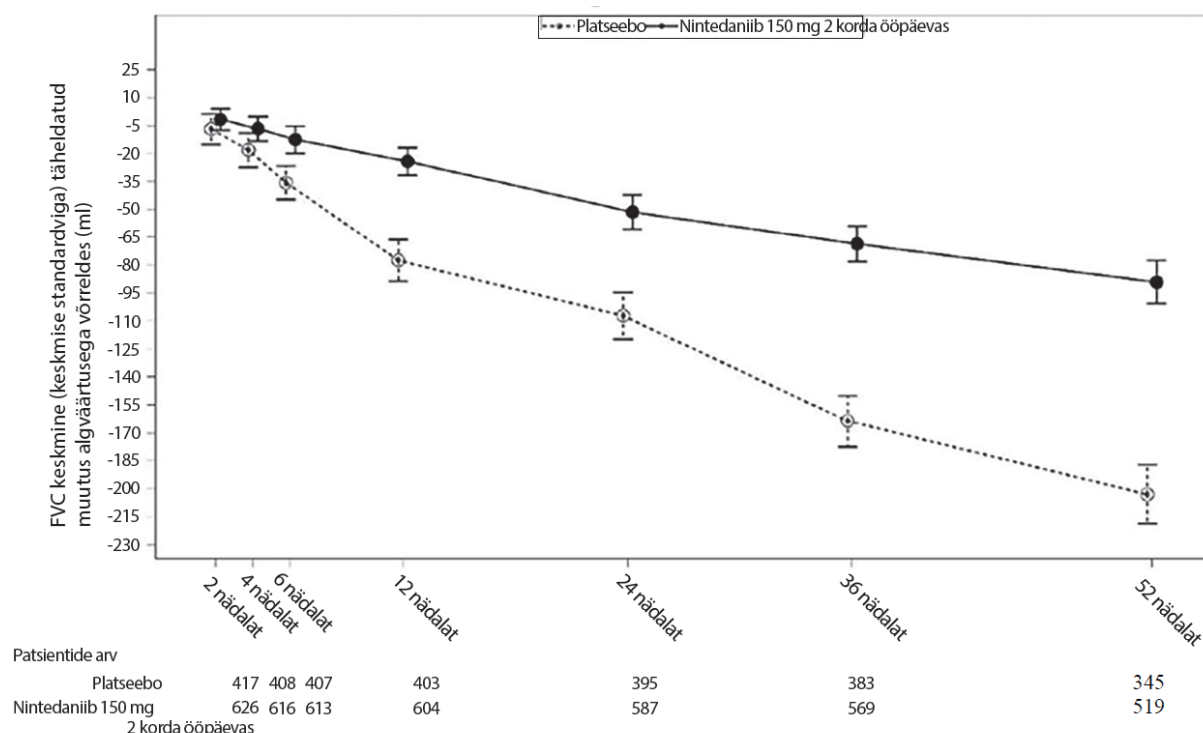
¹ Hinnatud juhusliku koefitsiendi regressioonimudeli põhjal.

CI (*confidence interval*): usaldusvahemik

Tundlikkuse analüüsis, milles eeldati, et 52. nädalal puuduolevate andmetega patsientidel oli FVC vähenemine pärast viimast täheldatud väärtust sama nagu kõigil platseeborühma patsientidel, oli näitajate vähenemise iga-aastane kohandatud erinevus nintedaniibi ja platseeborühmade vahel INPULSIS-1 uuringus 113,9 ml aastas (95% CI 69,2; 158,5) ja INPULSIS-2 uuringus 83,3 ml aastas (95% CI 37,6; 129,0).

Muutuste kulg algväärtusega võrreldes on esitatud mõlemaravirühma kohta uuringute INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondanalüüsi alusel joonisel 1.

Joonis 1: Keskmise (SEM) täheldatud FVC muutus (ml) aja jooksul algväärtusega võrreldes, uuringute INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed.



FVC osas reageerijate analüüs

Mõlemas INPULSIS-uuringus oli FVC osas reageerijate –määratletud kui patsiendid, kellel eeldatava FVC% väärtuse absoluutne vähenemine ei olnud suurem kui 5% (läviväärtus, mis näitab IPF-ist tingitud suremusrisi suurenemist) –osakaal oli nintedaniibi rühmas oluliselt suurem kui platseeborühmas. Sarnaseid tulemusi täheldati ka analüüsidest, milles kasutati konservatiivset, 10%-list läviväärtust. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 4.

Tabel 4: FVC osas reageerijate osakaal 52.nädalal uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja koondandmete alusel –ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
5% läviväärtus						
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Võrdlus platseeboga						
Šansside suhe		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
p-väärtus ²		0,0010		0,0011		<0,0001
10% läviväärtus						
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Võrdlus platseeboga						
Šansside suhe		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-väärtus ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Reageerivad patsiendid on need, kellel ei olnud FVC absoluutne vähenemine rohkem kui 5% või rohkem kui 10% eeldatavast FVC % väärtusest, sõltuvalt kasutatavast lävest; hindamiseks kasutati FVC väärtust 52.nädalal.

² Tugineb logistilisel regressioonil.

Aeg progressioonini (eeldatava FVC% absoluutne vähenemine $\geq 10\%$ või surm)

Mõlemas INPULSIS uuringus oli progressiooni risk statistiliselt oluliselt väiksem nintedaniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga. Koondanalüüsis oli HR 0,60, mis näitab 40% progressiooniriski vähenemist nintedaniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga.

Tabel 5: Eeldatava FVC $\geq 10\%$ absoluutse vähenemise või surmajuhtumite esinemissagedus 52nädala jooksul ja aeg progressioonini uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja nende uuringute koondandmed –ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Ohustatud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Haigusnähtudega patsiendid, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Võrdlus platseeboga ¹						
p-väärtus ²		0,0001		0,0054		<0,0001
Riskitiheduste suhe ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹Tugineb kuni 372 päeva jooksul kogutud andmetel (52 nädalat +/-7päeva).

² Tugineb logaritmilisel astaktestil.

³ Tugineb Coxi regressioonimudelil.

SGRQ koguskoori muutus 52. nädalal algväärtusega võrreldes

INPULSIS-uuringute koondanalüüsi alusel oli ravieelne SGRQ skoor nintedaniibi rühmas 39,51 ja platseeborühmas 39,58. Ravieelse SGRQ koguskoori suurenemine 52. nädalal nintedaniibi rühmas (3,53) väiksem kui platseeborühmas (4,96) ning ravirühmadevaheline erinevus oli -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; p=0,0923). Üldiselt oli nintedaniibi SGRQ koguskoori alusel mõõdetud toime tervisega seotud elukvaliteedile tagasihoidlik, näidates platseeboga võrreldes väiksemat haiguse halvenemist.

Aeg esimese akuutse IPF-i ägenemiseni

INPULSIS-uuringute koondanalüüsi alusel täheldati nintedaniibi rühmas väiksemat esimese akuutse ägenemise riski võrreldes platseeboga. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 6.

Tabel 6: Akuutse IPF-i ägenemise esinemissagedus 52nädala jooksul ja aeg esimese ägenemiseni, tuginedes uurija poolt teatatud kõrvaltoimetele uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja koondandmetele –ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Ohustatud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Haigusnähtudega patsiendid, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Võrdlus platseeboga ¹						
p-väärtus ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riskitiheduste suhe ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹Tugineb kuni 372 päeva jooksul kogutud andmetel (52 nädalat +/-7päeva).

²Tugineb logaritmilisel astaktestil.

³Tugineb Coxi regressioonimudelil.

Eelnevalt määratletud tundlikkusanalüüsidest oli vähemalt 1 kontrollitud, 52 nädala jooksul esinenud ägenemisega patsientidel esinenud ägenemise esinemissagedus nintedaniibi rühmas (1,9 %patsientidest) väiksem kui platseeborühmas (5,7% patsientidest). Kontrollitud ägenemiste tekkeni kulunud aja analüüsimisel koondandmete alusel saadi tulemuseks riskisuhe (HR) 0,32 (95% CI 0,16, 0,65; p=0,0010).

Elulemuse analüüs

INPULSIS-uuringute elulemuse andmete eelnevalt määratletud koondanalüüsi alusel oli üldine suremus 52 nädala jooksul nintedaniibi rühmas (5,5% patsientidest) väiksem kui platseeborühmas (7,8% patsientidest). Surmani kulunud aja analüüsimisel saadi tulemuseks riskisuhe (HR) 0,70 (95% CI 0,43, 1,12; p=0,1399). Elulemuse kõigi tulemusnäitajate (nt raviaegne suremus ja suremus respiratoorsetesse haigustesse) osas esines püsiv arvuline erinevus nintedaniibi kasuks.

Tabel 7: Kõigist põhjustest tingitud suremus 52 nädala jooksul uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja koondandmete alusel –ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Ohustatud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Haigusnähtudega patsiendid, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Võrdlus platseeboga ¹						

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
p-väärtus ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riskitiheduste suhe ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹Tugineb kuni 372 päeva jooksul kogutud andmetel (52 nädalat +/-7päeva).

²Tugineb logaritmilisel astaktestil.

³Tugineb Coxi regressioonimudelil.

Pikaajaline ravi Agarf'iga IPF-iga patsientidel (INPULSIS-ON)

Nintedaniibi avatud jätku-uuringusse kaasati 734 IPF-iga patsienti. Uuringus INPULSIS 52-nädalase raviperioodi lõpetanud patsiendid said jätku-uuringus INPULSIS-ON avatud ravi nintedaniibiga. Nii INPULSIS kui ka INPULSIS-ON uuringutes oli nintedaniibiga ravitud patsientide ekspositsiooni mediaanaeg 44,7 kuud (vahemik 11,9...68,3). Esialgse efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas FVC vähenemine aastas 192 nädala jooksul: see oli kõigil ravitud patsientidel –135,1 (5,8) ml aastas ja langes kokku INPULSIS III faasi uuringutes nintedaniibiga ravitud patsientidel täheldatud vähenemise määraga aastas (–113,6 ml aastas). Nintedaniibi kõrvaltoimete profiil oli uuringus INPULSIS-ON ja INPULSIS III faasi uuringutes sarnane.

Kaugelearenenud kopsufunktsiooni kahjustusega IPF-iga patsiendid (INSTAGE)

INSTAGE oli 24-nädalane mitmekeskuseline, prospektiivne, randomiseeritud, topeltpime paralleelrühmadega kliiniline uuring IPF-iga patsientidel, kellel oli kaugelearenenud kopsufunktsiooni kahjustus (DLCO ≤35%). Neist 136 patsienti said nintedaniibi monoterapiat. Esmase tulemusnäitaja andmed näitasid, et lähtuvalt korrigeeritud keskmisest muutusest algtaasemega võrreldes vähenes St Georges'i respiratoorse küsimustiku (*St Georges Respiratory Questionnaire*, SGRQ) üldskoor 12. nädalaks –0,77 ühiku võrra. *Post hoc* võrdlus näitas, et nende patsientide FVC vähenemine oli kooskõlas FVC vähenemisega uuringu INPULSIS III faasis nintedaniibiga ravitud patsientidel, kelle haigus ei olnud nii kaugele arenenud. Nintedaniibi ohutuse ja talutavuse profiil kaugelearenenud kopsufunktsiooni kahjustusega IPF-iga patsientidel oli kooskõlas uuringu INPULSIS III faasis täheldatuga.

Lisaandmed IV faasi uuringust INJOURNEY, milles nintedaniibi manustati 150 mg kaks korda ööpäevas ja pirfenidooni sellele lisaks

Nintedaniibi ja pirfenidooni samaaegset ravi on uuritud avatud randomiseeritud uuringus, kus 105 randomiseeritud patsiendile manustati 12 nädala jooksul nintedaniibi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas koos pirfenidooniga (tiitrituna annuseni 801 mg kolm korda ööpäevas) või ainult nintedaniibi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja oli seedetrakti kõrvaltoimete osakaal 12. nädalal võrreldes uuringueelsete näitajatega. Seedetrakti kõrvaltoimed esinesid sageli ja olid kooskõlasiga uuritava ravimi kinnitatud ohutusprofiiliga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, millest teatati patsientidel, keda raviti kas nintedaniibi ja pirfenidooniga või ainult nintedaniibiga. Keskmised (SE) FVC absoluutmuutused 12 nädalal võrreldes uuringueelsete näitajatega olid nintedaniibi ja pirfenidooniga ravitud patsientidel (n=48) –13,3(17,4) ml võrreldes ainult nintedaniibiga ravitud patsientidega (n=44) –40,9 (31,4) ml.

Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)

Nintedaniibi kliinilist efektiivsust on uuritud progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivate ILD-dega patsientidel topeltpimedas randomiseeritud, platseebokontrolliga III faasi uuringus (INBUILD). IPF-iga patsiente uuringusse ei kaasatud. Kroonilise fibroseeriva ILD kliinilise diagnoosiga patsiendid valiti välja juhul, kui neil oli kõrglahutusega kompuutertomograafia (*high resolution computed tomography*, HRCT) uuringu põhjaloluline fibroos (fibroseerumine üle 10%) ja

neil esinesid progressiooni kliinilised nähud (määratletud FVC vähenemisena $\geq 10\%$, FVC vähenemisena $\geq 5\%$ ja $< 10\%$ koos sümptomite või piltuuringu tulemuste halvenemisega või sümptomite halvenemise ja piltuuringu tulemuste halvenemisena, mis kõik esinesid 24 kuu jooksul enne skriinimist). Patsientidel pidi olema FVC 45% eeldatavast või suurem ja DLCO 30% kuni alla 80% eeldatavast. Patsientidel pidi haigus olema progresseerunud hoolimata sellest, et nad oli saanud ravi, mida peeti kliinilises praktikas patsiendi ILD tüübile asjakohaseks.

Kokku randomiseeriti 663 patsienti suhtes 1:1 saama kas nintedaniibi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas või sobivat platseebot vähemalt 52 nädala jooksul. Nintedaniibi mediaanne ekspositsioon oli kogu uuringu jooksul 17,4 kuud ja nintedaniibi keskmine ekspositsioon oli kogu uuringu jooksul 15,6 kuud. Randomiseerimine stratifitseeriti HRCT-uuringuga tuvastatud fibrootilise mustri järgi, mida hindasid tsentraalsed lugejad. Randomiseeriti 412 patsienti, kellel oli HRCT-uuringu põhjal tavalisele interstitsiaalsele kopsupõletikule (*usual interstitial pneumonia*, UIP) omane fibrootiline muster, ja 251 patsienti, kellel tuvastati HRCT-uuringuga muud fibrootilised mustrid. Selle uuringu analüüsi jaoks määratleti 2 põhipopulatsiooni: kõik patsiendid (kogu populatsioon) ja HRCT-uuringu järgi UIP-le omase fibrootilise mustriga patsiendid. Patsiendid, kellel tuvastati HRCT-uuringuga muud fibrootilised mustrid, moodustasid täiendav populatsiooni.

Esmane tulemusnäitaja oli forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) (milliliitrites) vähenemise määr aastas, hinnatuna 52 nädala jooksul. Peamised teised tulemusnäitajad olid Kingi interstitsiaalse kopsuhaiguse lühiküsimustiku (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) koguskoori absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes uuringueelse skooriga, aeg ILD esimese akuutse ägenemiseni või surmani 52 nädala jooksul ja aeg surmani 52 nädala jooksul.

Patsientide keskmine (standardhälve [*standard deviation* (SD), min...max]) vanus oli 65,8 (9,8; 27...87) aastat, keskmine eeldatav FVC protsent oli 69,0% (15,6; 42...137). Uuringus esindatud patsiendirühmades olid ILD põhihaiguse kliinilised diagnoosid järgmised: ülitundlikkuspneumoniit (26,1%), autoimmuunsed ILD-d (25,6%), idiopaatiline mittespetsiifiline interstitsiaalne kopsupõletik (18,9%), mitteklassifitseeritav idiopaatiline interstitsiaalne kopsupõletik (17,2%) ja muud ILD-d (12,2%).

Uuring INBUILD ega selle võimsus ei olnud kavandatud tõendusmaterjali saamiseks nintedaniibi kasulikkuse kohta spetsiifiliste diagnoosidega alarühmades. ILD diagnooside järgi moodustatud alarühmades ilmnisid sarnased toimed. Nintedaniibi kasutamise kogemus väga harvaesinevate progresseeruvate fibroosivate ILD-de ravis on piiratud.

FVC vähenemise määr aastas

FVC (milliliitrites) vähenemise määr aastas vähenes 52 nädala jooksul oluliselt: 107,0 ml võrra nintedaniibi saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (tabel 8), mis vastab 57,0%-lisele suhtelisele ravitoimele.

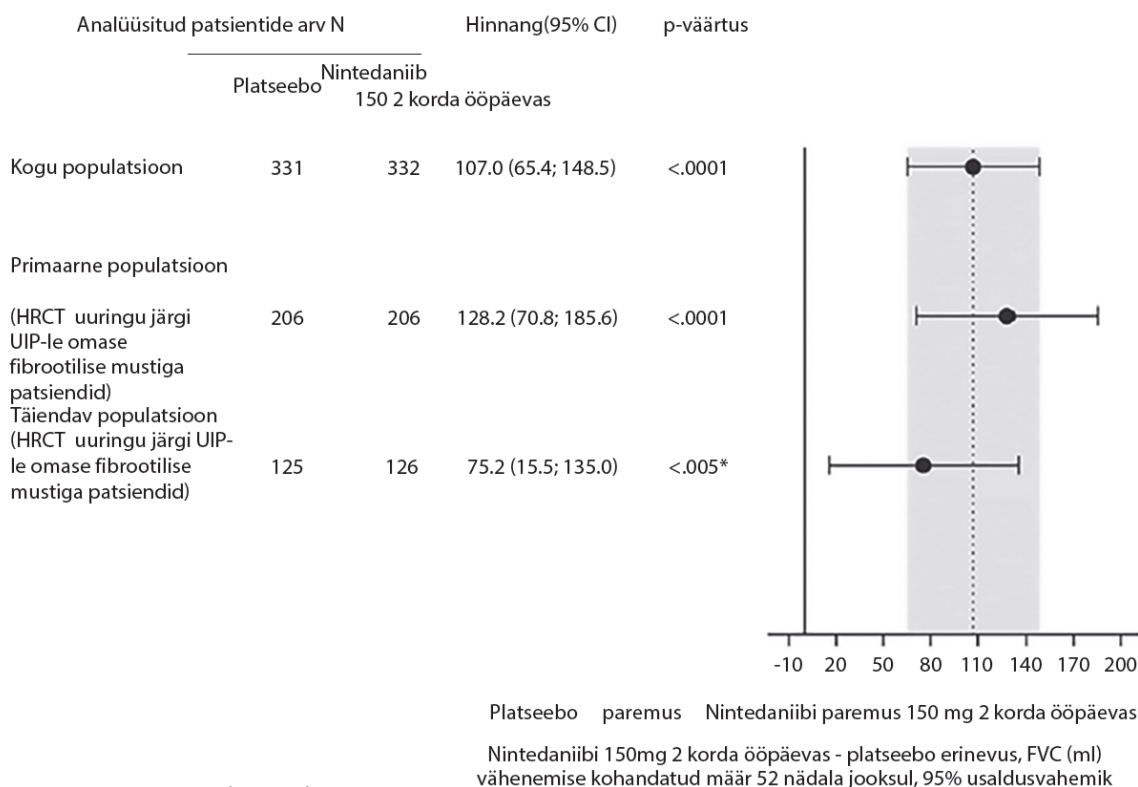
Tabel 8: FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	331	332
Vähenemise määr ¹ (SE) 52nädala jooksul	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Võrdlus platseeboga		
Erinevus ¹		107,0
95% CI		(65,4; 148,5)
p-väärtus		<0,0001

¹ Põhineb juhusliku koefitsiendiga regressioonimudelil, mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ravi, muster HRCT-uuringu järgi, fikseeritud pidevad muutujad olid aeg ja uuringueelne FVC [ml], ning mis hõlmas ravi-aja ja uuringueelsete väärtuste-aja interaktsioone.

Sarnaseid tulemusi täheldati teises põhipopulatsioonis, mis hõlmas HRCT-uuringu järgi UIP-le omase fibrootilise mustriga patsiente. Ravitoime oli samasugune täiendavas populatsioonis, mis hõlmas patsiente, kellel tuvastati HRCT-uuringuga muud fibrootilised mustrid (interaktsiooni p-väärtus 0,2268) (joonis 2).

Joonis 2: Blobogramm: FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul patsiendipopulatsioonide kaupa

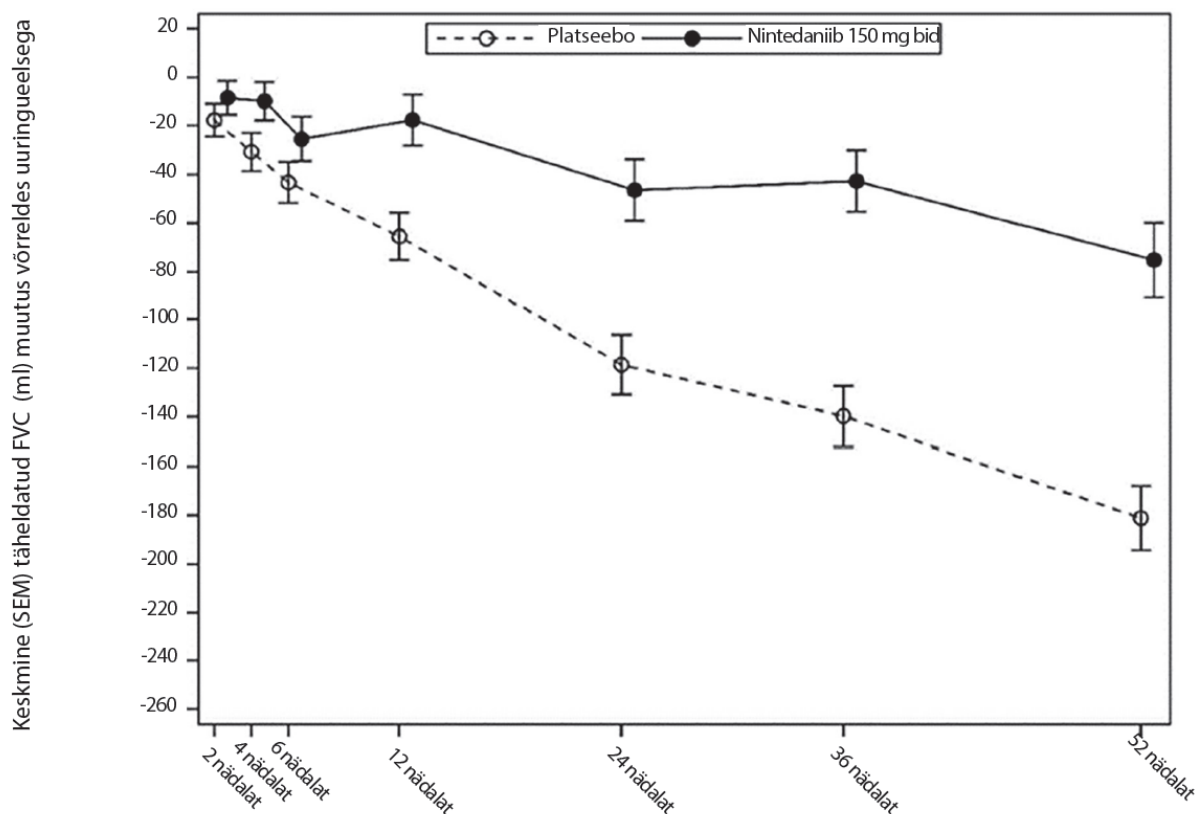


*nominaalne p-väärtus (p=0.014)

Nintedaniib vähendas FVC (ml) vähenemise määra aastas, seda toimet kinnitati kõigi eelmäaratletud tundlikkusanalüüsides ja eelmäaratletud efektiivsuse alarühmades (soo, vanuserühma, rassilise kuuluvuse, eeldatava uuringueelse FVC % ja ILD põhihaiguse algse kliinilised diagnoosi järgi) täheldati ühesuguseid tulemusi.

Joonisel 3 on esitatud FVC muutus aja jooksul võrreldes uuringueelsega ravirühmade kaupa.

Joonis 3: Keskmine (SEM) täheldatud FVC(ml) muutus võrreldes uuringueelsega 52 nädala jooksul



Patsientide arv

Placebo	325	326	325	320	311	296	274
Nintedanib 150bid	326	320	322	314	298	285	265

bid=kaks korda ööpäevas

Lisaks täheldati nintedaniibi head toimet eeldatava FVC % kohandatud keskmisele absoluutmuutusele 52. nädalal võrreldes uuringueelsega. Eeldatava FVC% kohandatud keskmine absoluutmuutus 52. nädalal võrreldes uuringueelsega oli nintedaniibi rühmas väiksem (-2,62%) kui platseeborühmas (-5,86%). Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli 3,24 (95% CI: 2,09; 4,40; nominaalne $p < 0,0001$).

FVC osas reageerijate analüüs

FVC osas reageerijate (määratletud kui patsiendid, kellel ei olnud eeldatava FVC % väärtuse suhteline vähenemine suurem kui 5%) osakaal oli nintedaniibi rühmas suurem kui platseeborühmas. Sarnaseid tulemusi täheldati ka analüüsides, milles kasutati 10%-list läviväärtust (Tabel 9).

Tabel 9: FVC osas reageerijate osakaal 52.nädalal uuringus INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	331	332
5% läviväärtus		
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Võrdlus platseeboga		
Riskide suhe ²		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nominaalne p-väärtus		<0,0001
10% läviväärtus		
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	169 (51,1)	197 (59,3)

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Võrdlus platseeboga		
Šansside suhe ²		1.42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nominaalne p-väärtus		0,0268

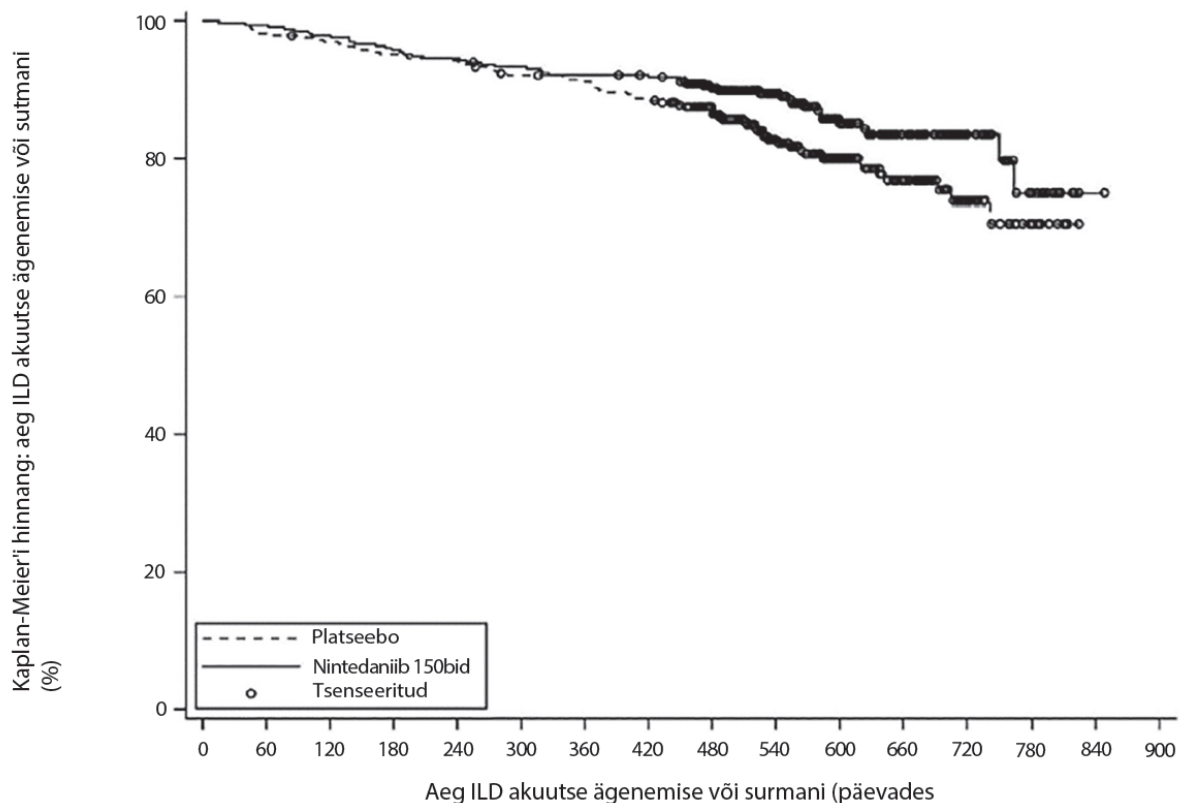
¹ Reageerivad patsiendid on need, kellel ei olnud suhteline vähenemine rohkem kui 5% või rohkem kui 10% eeldatava FVC % väärtusest, olenevalt kasutatavast lüviväärtusest; FVC-d hinnati 52. nädalal (patsiente, kelle kohta andmed 52. nädala puudusid, peeti mittereageerijateks).

² Põhineb logistilisel regressioonimudelil, mille pidev kovariant oli uuringueelne eeldatav FVC % ja binaarne kovariant oli muster HRCT-uuringu järgi.

AegILD esimese akuutse ägenemise või surmani

Kogu uuringu jooksul esines 13,9% nintedaniibi rühma patsientidest ja 19,6% platseeborühma patsientidest vähemalt üks ILD esimese akuutse ägenemise juht või surm. Riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) oli 0,67 (95% CI: 0,46; 0,98; nominaalne p=0,0387), mis näitab nintedaniibi saanud patsientidel ILD esimese akuutse ägenemise juhu esinemise või surmariski 33% vähenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega (joonis 4).

Joonis 4: Kaplan-Meieri kõver: aeg ILD esimese akuutse ägenemise või surmani kogu uuringu jooksul



Ohustatute arv	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
Platseebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Nintedaniib 150 bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0

bid=kaks korda ööpäevas

Elulemuse analüüs

Nintedaniibi rühmas oli surma risk väiksem kui platseeborühmas. HR oli 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21; nominaalne p=0,2594), mis näitab nintedaniibi saanud patsientidel surma riski 22% vähenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Aeg progressioonini (eeldatava FVC% absoluutne vähenemine $\geq 10\%$) või surmani

Uuringus INBUILD vähenes nintedaniibiga ravitud patsientidel progressiooni (eeldatava FVC% absoluutne vähenemine $\geq 10\%$) või surma risk. Nintedaniibi rühmas esines neid 40,4% patsientidest ja platseeborühmas 54,7% patsientidest. HR oli 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83; $p=0,0003$), mis näitab nintedaniibi saanud patsientidel progressiooni (eeldatava FVC % absoluutne vähenemine $\geq 10\%$) või surma riski 34% vähenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Elukvaliteet

K-BILDI koguskoori kohandatud keskmine muutus 52. nädalal võrreldes uuringueelsega oli -0,79 ühikut platseeborühmas ja 0,55 ühikut nintedaniibi rühmas. Ravirühmade vaheline erinevus oli 1,34 (95% CI: -0,31; 2,98; nominaalne $p=0,1115$).

L-PF-i (*Living with Pulmonary Fibrosis*, elu pulmonaalfibroosiga) sümptomite düspnoe valdkonna skoori kohandatud keskmine absoluutmuutus võrreldes uuringueelsega oli 52. nädalal nintedaniibi rühmas 4,28 ja platseeborühmas 7,81. Rühmadevaheline kohandatud keskmine erinevus oli -3,53 (95% CI: -6,14; -0,92; nominaalne $p=0,0081$) nintedaniibi kasuks. L-PF-i sümptomite köha valdkonna skoori kohandatud keskmine absoluutmuutus võrreldes uuringueelsega oli 52. nädalal nintedaniibi rühmas -1,84 ja platseeborühmas 4,25. Rühmadevaheline kohandatud keskmine erinevus oli -6,09 (95% CI: 9,65; -2,53; nominaalne $p=0,0008$).

Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD)

Nintedaniibi kliinilist efektiivsust on uuritud SSc-ILD-ga patsientidega tehtud topeltpimedas randomiseeritud, platseebokontrolliga III faasi uuringus (SENSCIS). Patsientidel diagnoositi SSc-ILD Ameerika Reumatoloogiakolledži / Euroopa Reumavastase Liiga süsteemse skleroosi 2013.a klassifitseerimiskriteeriumite järgi ja rindkere peeneralduskompuutertomograafia (*high resolution computed tomography*, HRCT) uuringuga, mis tehti 12 kuu jooksul enne seda. Kokku randomiseeriti 580 patsienti suhtes 1:1 saama vähemalt 52 nädala jooksul kas nintedaniibi 150 mg kaks korda ööpäevas või sobivat platseebot; neist said ravi 576 patsienti. Randomiseerimine stratifitseeriti topoisomeraasivastase antikeha (*antitopoisomerase antibody*, ATA) olemasolu või puudumise alusel. Patsiendid said pimendatud uuringuravi kuni 100 nädalat (nintedaniibi ekspositsiooni mediaanne kestus 15,4 kuud; keskmine nintedaniibi ekspositsioon 14,5 kuud).

Esmane tulemusnäitaja oli FVC vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul. Peamised teised tulemusnäitajad olid modifitseeritud Rodnani nahaskoori (*modified Rodnan Skin Score*, mRSS) absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega ja Saint George'i hingamisküsimustiku (SGRQ) koguskoori absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega.

Üldpopulatsioonist oli 75,2% naissoost. Keskmine (standardhälve [*standard deviation*, SD, min-max]) vanus oli 54,0 (12,2; 20...79) aastat. Kokku oli 51,9% patsientidest difuusne kutaanne süsteemne skleroos (SSc) ja 48,1% patsientidest oli piiratud kutaanne SSc. Esmakordsest mitte-Raynaud' sümptomi tekkest möödunud aeg oli keskmiselt (SD) 3,49 (1,7) aastat. Uuringueelselt sai 49,0% patsientidest stabiilset ravi mükofenolaadiga (46,5% mükofenolaatmofetiliga; 1,9% mükofenolaatnaatriumiga; 0,5% mükofenoolhappega). Nii mükofenolaadiga ravitavate patsientide kui ka mükofenolaadiga ravi mittesaavate patsientide ohutusprofiilid oli uuringueelselt võrreldavad.

FVC vähenemise määr aastas

FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul oli nintedaniibi saanud patsientidel oluliselt väiksem (41,0ml) kui platseebot saanud patsientidel (Tabel 10); see vastab suhtelisele ravitoimele 43,8%.

Tabel 10: FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksu

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	288	287
Vähenemise määr ¹ (SE) 52nädala jooksul	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Võrdlus platseeboga		

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Erinevus ¹		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
p-väärtus		<0,05

¹ Põhineb juhusliku koefitsiendiga regressioonimudelil, mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ravi, ATA ja sugu, fikseeritud pidevad muutujad uuringueelne FVC [ml], vanus ja pikkus, ning mis hõlmas ravi-aja ja uuringueelsete väärtuste-aja interaktsiooni. Juhuslikku efekti kasutati patsiendispetiifilise konstandi ja aja puhul. Ühe konkreetse patsiendi vead modelleeriti struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil. Patsientidevaheline varieeruvus modelleeriti dispersioonikomponentidega dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil.

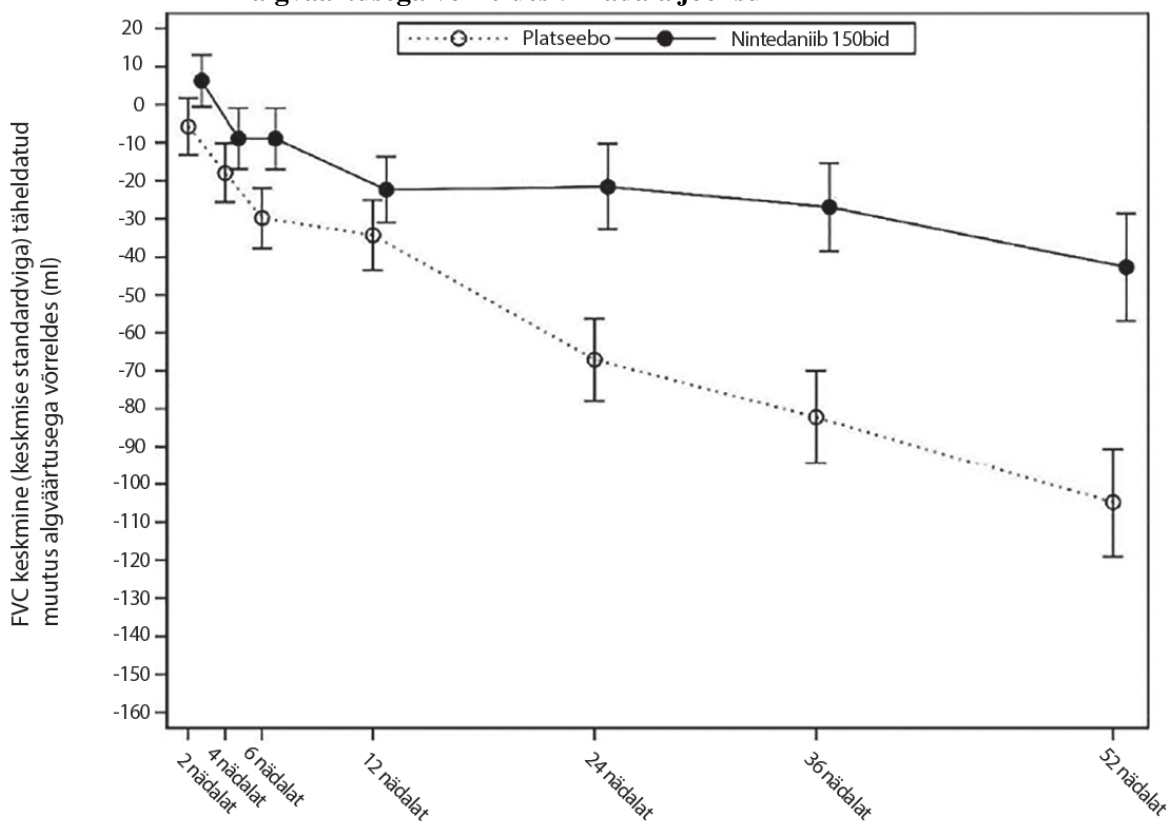
Nintedaniib vähendas FVC vähenemise määra aastas kõigis eelmääratletud tundlikkusanalüüsides sarnaselt ja heterogeensust eelmääratletud alarühmades (nt vanuse, soo ja mükofenolaadi kasutamise või mittekasutamise järgi) ei tuvastatud.

Lisaks täheldati sarnast toimet kopsufunktsiooni teistele tulemusnäitajatele, nt FVC (ml) absoluutsele muutusele 52. nädalal võrreldes algväärtusega (joonis 5 ja tabel 11) ning FVC eeldatavale vähenemise määrale protsentides 52 nädala jooksul (tabel 12), mis veelgi tõendavad nintedaniibi SSc-ILD progresseerumist aeglustavat toimet. Lisaks oli nintedaniibi rühmas vähem neid patsiente, kellel oli FVC absoluutne vähenemine suurem kui oletatav 5% (20,6% nintedaniibi rühmas vs.28,5% platseeborühmas, šansside suhe=0,65; p=0,0287). FVC suhteline vähenemine milliliitrites >10% oli mõlemas rühmas võrreldav (16,7% nintedaniibi rühmas vs.18,1% platseeborühmas, šansside suhe=0,91; p=0,6842). Analüüsides kasutati 52 .nädalal puuduva FVC väärtuse asemel patsiendil ravi ajal mõõdetud kõige halvemat väärtust.

Kuni 100 nädala (ravi maksimaalne kestus uuringus SENSICIS) andmete uurival analüüsil ilmnis, et nintedaniibiga ravi toime SSc-ILD progresseerumise aeglustumisele püsis üle 52 nädala.

Joonis 5.

Keskmine (SEM) täheldatud FVC muutus (ml) aja jooksul algväärtusega võrreldes 52nädala jooksul



Patsientide arv

Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedaniib 150bid	283	281	273	278	265	262	241

bid=kaks korda ööpäevas

Tabel 11: FVC (ml) absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega

	Placebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	288	288
Keskmine (standardhälve) uuringueelselt	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Keskmine ¹ (standardviga) muutus 52.nädalal võrreldes uuringueelsega	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Võrdlus platseeboga		
Keskmine ¹		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
p-väärtus		<0,05

¹ Põhineb korduvmõõtmistega segamudelil (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM), mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ATA, visiit, ravi-visiidi interaktsioon, uuringueelsete andmete-visiidi interaktsioon, vanus, sugu ja pikkus. Kordusmõõdetav faktor oli visiit. Ühe konkreetse patsiendi vead modelleeriti struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil. Kohandatud keskmine põhines kõigi mudeliga analüüsitud patsientide andmetel (mitte ainult nende patsientide andmetel, kelle kohta olid uuringueelsed andmed ja mõõtmistulemused 52.nädalal).

Tabel 12: FVC (oletatav %) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul

	Placebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	288	287

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Vähendamise määr ¹ (SE) 52nädala jooksul	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Võrdlus platseeboga		
Erinevus ¹		1,15
95% CI		(0,09; 2,21)
p-väärtus		<0,05

¹ Põhineb juhusliku koefitsiendiga regressioonimudelil, mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ravi, ATA, fikseeritud pidevad muutujad aeg ja uuringueelne FVC [oletatav %], ning mis hõlmas ravi-aja ja uuringueelsete väärtuste-aja interaktsioone. Juhuslikku efekti kasutati patsiendispetsiifilise konstandi ja aja puhul. Ühe konkreetse patsiendi vead modelleeriti struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil. Patsientidevaheline varieeruvus modelleeriti dispersioonikomponentidega dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil.

Modifitseeritud Rodnani nahaskoori (mRSS) muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega

Kohandatud keskmised absoluutsed mRSS-i muutused 52. nädalal võrreldes algväärtusega olid nintedaniibi rühmas (-2,17 (95% CI -2,69; -1,65)) ja platseeborühmas (-1,96 (95% CI -2,48; -1,45)) võrreldavad. Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli -0,21 (95% CI -0,94; 0,53; p=0,5785).

Saint George'i hingamisküsimustiku (SGRQ) koguskoori muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega

Kohandatud keskmised absoluutsed SGRQ üldskoori muutused võrreldes algväärtustega olid 52.nädalal nintedaniibi rühmas (0,81 (95% CI -0,92; 2,55)) ja platseeborühmas (-0,88 (95% CI -2,58; 0,82)) võrreldavad. Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli 1,69 (95% CI -0,73; 4,12; p=0,1711).

Elulemuse analüüs

Suremus kogu uuringu jooksul oli nintedaniibi rühmas (N=10; 3,5%) ja platseeborühmas (N=9; 3,1%) võrreldav. Analüüsidest surmani kulunud aega kogu uuringu jooksul, saadi tulemuseks riskitiheduste suhe 1,16 (95% CI 0,47, 2,84; p=0,7535).

QT-intervall

Neerurakulise vähiga patsientide spetsiaalses uuringus registreeriti QT/QTc näitajad ning näidati, et 200 mg nintedaniibi üks suukaudne annus ning 200 mg nintedaniibi korduvad suukaudsed annused manustatuna kaks korda ööpäevas 15 päeva jooksul ei pikendanud QTcF-intervalli.

Lapsed

Fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (interstitial lung diseases, ILD-d) lastel ja noorukitel
Nintedaniibi kliinilist ohutust ja efektiivsust kliiniliselt oluliste fibroseerivate ILD-dega lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat hinnati eksploratiivses randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (InPedILD1199.337) (vt lõik 4.2).

Uuringus InPedILD osalesid lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kellel on kliiniliselt oluline fibroseerivILD ja eeldatav FVC vähemalt 25%. Patsientidel klassifitseeriti fibroseerivILD kahe HRCT-uuringu tulemustega (millest üks oli tehtud viimase 12 kuu jooksul) tõendatud fibroosi tunnuste põhjal või kopsu biopsiaga ja viimase 12 kuu jooksul tehtud ühe HRCT-uuringu tulemustega tõendatud fibroosi tunnuste põhjal.

Kliiniliselt oluline haigus määratleti kui haigus, mille Fani skoor oli ≥ 3 või mille kohta olid dokumenteeritud tõendid kliinilise progresseerumise kohta mis tahes aja jooksul. Kliinilise progresseerumise tõendid põhinesid eeldatava FVC suhtelisel langusel $\geq 10\%$, eeldatava FVC suhtelisel langusel 5...10% koos sümptomite halvenemisega, fibroosi süvenemisel (kinnitatud HRCT-uuringuga) või muudel progresseeruvast kopsufibroosist tingitud kliinilise halvenemise nähtudel (nt suurenenud hapnikuvajadus, vähenenud difusioonivõime), kuigi seei olnud nõue uuringusse kaasamise patsientidel, kellel oli Fani skoor ≥ 3 .

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 saama 24 nädala jooksul kaks korda ööpäevas kas nintedaniibi (kehakaalu järgi kohandatud annused, sh 25 mg kapsli kasutamine) või sobivat platseebot, millele järgnes erineva kestusega avatud ravi nintedaniibiga. Standardravi, mida raviarst pidas kliiniliselt näidustatuks, oli lubatud.

Kokku randomiseeriti 39 patsienti (61,5% naissoost) (12 patsienti vanuses 6...11 aastat ja 27 patsienti vanuses 12...17aastat). Keskmine vanus (SD) oli 12,6 (3,3) aastat. Keskmine (SD) kehakaal oli 42,2kg (17,8kg); 6...11-aastastel 26,6kg (10,4kg) ja 12...17-aastastel 49,1 kg (16,0 kg). Uuringusse 1199-0337 kaasati laia spektriga haigustega patsiendid. Kõige sagedasemad üheILD põhihaiguse diagnoosid olid pindaktiivse valgu puudulikkus (nintedaniibi rühmas 26,9%, platseeborühmas 38,5%), süsteemne sklerosis (nintedaniibi rühmas 15,4%, platseeborühmas 23,1%) ja toksiline pneumoniit / kiirguspneumoniit / ravimindutseeritud pneumoniit (nintedaniibi rühmas 11,5%, platseeborühmas 7,7%). Kroonilisest ülilundlikkuspneumoniidist teatati kahel patsiendil (nintedaniibi rühmas 7,7%). ÜlejäänudILD põhihaiguse diagnoosid (igast teatati ühel patsiendil) olid vereloome tüvirakkude siirdamise järgne fibroos, juveniilne reumatoidartriit, juveniilne idiopaatiline artriit, dermatomüosiit, deskvamatiivne interstitsiaalne pneumoniit, H1N1-gripp, ebaselge diagnoos (krooniline difuusne kopsuhaigus), Copa sündroom, Copa geenimutatsioon, diferentseerumata sidekoehaigus, infektsioonijärgne oblitereeriv bronhioliit, täpsustamataILD, idiopaatiline ja STING-iga seotud vaskulopaatia.

Kõik patsiendid said topeltpimeda perioodi jooksul samaaegselt vähemalt ühte ravi. Põhihaiguse raviks oli lubatud kasutada samaaegset ravi (ravieelselt, ravi ajal ja pärast uuringu lõpetamist), sealhulgas kortikosteroidide ja immunomodulaatoritega.

Esmased tulemusnäitajad olid:

- nintedaniibi ekspositsioon, mida kirjeldati kui $AUC_{t,ss}$ (kui proov võeti tasakaalukontsentratsiooni seisundis), oli laias laastus võrreldav nii lastel ja noorukitel kui ka täiskasvanutel täheldatud $AUC_{t,ss-ga}$ (vt lõik 5.2);
- 24.nädalal oli ravist põhjustatud kõrvaltoimetega patsientide osakaal nintedaniibi rühmas 84,6% (6...11-aastased: 75,0%, 12...17-aastased: 88,9%) ja platseeborühmas 84,6% (6...11-aastased: 100%, 12...17-aastased: 77,8%).

Esmast efektiivsuse tulemusnäitajat uuringus ei olnud.

Kopsufunktsiooni puhul oli teisene tulemusnäitaja eeldatava FVC% muutus 24. ja 52. nädalal võrreldes ravi algusega. Eeldatava FVC% korrigeeritud keskmine muutus 24. nädalal võrreldes ravi algusega oli nintedaniibi rühmas 0,31 (95% CI: -2,36; 2,98) ja platseeborühmas -0,89 (95% CI: -4,61; 2,82); eeldatava FVC% korrigeeritud keskmine (95% CI) erinevus oli 1,21 (95% CI: -3,40; 5,81) nintedaniibi kasuks. Ravirühmade vaheline eeldatava FVC% korrigeeritud keskmine erinevus võrreldes ravi algusega oli 1,77 (95% CI: -4,70; 8,25).

Prognoositava tulemusnäitaja FVC% ning mitme teise uurimusliku efektiivsuse tulemusnäitaja osas täheldati laste seas suurt ravivastuse varieeruvust ravis nintedaniibiga.

Ohutuse teised tulemusnäitajad olid muu hulgas:

- ravist tingitud epifüüsiplaadi patoloogilise leiuga patsientide osakaal, mis oli 24. nädalal ravirühmades sarnane (mõlemas ravirühmas 7,7%). Kuni 52. nädalani oli patoloogiliste leidudega patsientide osakaal nintedaniibi/nintedaniibi rühmas 11,5% ja platseebo/nintedaniibi rühmas 15,4%;
- nende patsientide osakaal, kellel tuvastati hambaarsti läbivaatusel või piltuuringul ravist tingitud patoloogilised leiud, oli 24. nädalal nintedaniibi rühmas 46,2% ja platseeborühmas 38,5%. Kuni 52. nädalani oli patoloogiliste leidudega patsientide osakaal nintedaniibi/nintedaniibi rühmas 50,0% ja platseebo/nintedaniibi rühmas 46,2%.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama nintedaniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta IPF-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2). Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama nintedaniibiga läbi viidud uuringute tulemusi alla 6-aastaste laste kohta fibroseerivateILD-de korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nintedaniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati täis kõhu tingimustes ligikaudu 2...4 tundi pärast pehme želatiinkapsli suukaudset manustamist (ajavahemik 0,5...8 tundi). 100 mg annuse absoluutne biosaadavus tervetel vabatahtlikel oli 4,69% (90% CI: 3,615...6,078). Imendumine ja biosaadavus vähenevad transporterite toimete ja märkimisväärse esmase maksapassaaži tõttu. Nintedaniibi ekspositsioon suurenes annusega proportsionaalselt annusevahemikus 50...450 mg üks kord ööpäevas ja 150...300 mg kaks korda ööpäevas. Plasma tasakaalukontsentratsioon saavutati maksimaalselt ühe nädala jooksul alates manustamisest.

Pärast toidu kasutamist suurenes nintedaniibi plasmakontsentratsioon ligikaudu 20% võrreldes paastutingimustes manustamisega (CI:95,3...152,5%) ja imendumine viibis (mediaan t_{max} paastununa: 2,00 h; täis kõhuga: 3,98 h).

Ühes *in vitro* uuringus ei avaldanud nintedaniibi kapslite segamine kuni 15 minutiks väikese koguse õunapüree või šokolaadipudinguga mingit mõju ravimi farmatseutilisele kvaliteedile. Pikema kokkupuuteaja korral pehme toiduga täheldati kapslite pundumist ja kuju muutust, mis oli tingitud vee imendumisest želatiinkapsli kesta. Seetõttu kliiniline toime eeldatavasti ei muutunud, kui kapslid võetakse koos pehme toiduga kohe sisse.

Jaotumine

Nintedaniibi puhul esineb vähemalt kahefaasiline jaotumiskineetika. Intravenoosse infusiooni järel täheldati suurt jaotusruumala (Vss: 1050 l, 45,0% gCV).

Nintedaniibi seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* suur –seonduvus 97,8%. Peamiseks siduvaks valgus peetakse seerumi albumiini. Nintedaniib jaotub eelistatult plasmas, kusjuures vere/plasma suhe on 0,869.

Biotransformatsioon

Nintedaniibi peamine metaboolne reaktsioon on hüdrofüütiline lõhustamine esteraaside poolt, mille tulemusena tekib BIBF1202 vaba hape. BIBF1202 glükuroniseeritakse seejärel uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümide, täpsemalt UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 ja UGT1A10 poolt BIBF 1202-glükuroniidiks.

Ainult väike osa nintedaniibi biotransformatsioonist toimus CYP radade kaudu, kusjuures valdavalt osales seejuures ensüüm CYP3A4. Inimese ADME uuringus ei suudetud plasmas tuvastada peamist CYP-sõltuvat metaboliiti. *In vitro* moodustas CYP-sõltuv metabolism ligikaudu 5% ning esteraaside poolt lõhustamine ligikaudu 25%. Nintedaniib, BIBF 1202 ja BIBF 1202-glükuroniid ei pärssinud ega indutseerinud prekliinilistes uuringutes CYP-ensüüme. Ravimite koostoimeid nintedaniibi ja CYP substraatide, CYP inhibiitorite või CYP indutseerijate vahel ei ole seega oodata.

Eritumine

Plasma kogukliirens pärast intravenooset infusiooni oli suur (CL: 1390 ml/min; 28,8% gCV). Uriiniga eritus 48 h jooksul muutumatul kujul suukaudse manustamise korral 0,05% toimeainest (31,5% gCV) ja intravenoosse manustamise järel ligikaudu 1,4% annusest (24,2% gCV); neerukliirens oli 20 ml/min (32,6% gCV). [14C]-nintedaniibi suukaudse manustamise järel oli ravimiga seotud radioaktiivsuse peamine eritustee rooja/sapi kaudu (93,4% annusest, 2,61% gCV). Neerude kaudu eritumise osakaal kogukliirensist oli väike (0,649% annusest, 26,3% gCV). Eritumine loeti täielikuks (üle 90%) 4 ööpäeva jooksul alates manustamisest. Nintedaniibi lõplik poolväärtusaeg oli 10...15 tundi (gCV% ligikaudu 50%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nintedaniibi farmakokineetikat võib pidada aja suhtes lineaarseks (s.t ühe annuse kohta saadud andmeid võib laiendada mitmele annusele). Akumuleerumine korduval manustamisel oli C_{max} puhul

1,04 ja AUC_{τ} puhul 1,38-kordne. Nintedaniibi madalaim kontsentratsioon püsis stabiilne kauem kui 1 aasta.

Transport

Nintedaniib on P-gp substraat. Nintedaniibi potentsiaalseid koostoimeid selle transporteriga vt lõik 4.5. *In vitro* näidati, et nintedaniib ei ole OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ega MRP-2 substraat ega inhibiitor. Nintedaniib ei olnud ka BCRP substraat. Invitrotäheldati ainult nõrka inhibeerivat toimet OCT-1, BCRP ja P-gp suhtes ning seda peetakse kliiniliselt väheoluliseks. Sama kehtib ka nintedaniibi kui OCT-1 substraadi kohta.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs patsientide erirühmades

Nintedaniibi farmakokineetilised omadused olid ühetaolised nii tervetel vabatahtlikel, IPF-iga patsientidel, progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroosierivateILD-dega patsientidel, SSC-ILD-ga patsientidel kui ka pahaloomulise kasvajaga patsientidel. IPF-iga ja mitteväikerakkopsuvähiga (N=1191) patsientidel tehtud populatsiooni farmakokineetika uuringu tulemuste alusel ei mõjutanud nintedaniibi ekspositsiooni sugu (korrigeerituna kehakaalu suhtes), kerge ega mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirensi järgi hinnatuna), alkoholitarbimine ega P-gp genotüüp. Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid vanusest, kehakaalust ja rassist (vt allpool) sõltuvaid mõõdukaid toimeid nintedaniibi plasmakontsentratsioonile. Tuginedes plasmakontsentratsiooni suurele individidevahelisele varieeruvusele ei peeta neid mõõdukaid toimeid kliiniliselt olulisteks (vt lõik 4.4).

Vanus

Nintedaniibi ekspositsioon suurenes lineaarselt vanusega. Võrreldes 62-aastase mediaanse vanusega patsiendiga oli $AUC_{\tau,ss}$ 45-aastasel patsiendil 16% väiksem ja 76-aastasel patsiendil 13% suurem. Analüüsiga hõlmatud vanusevahemik oli 29...85 aastat, kusjuures ligikaudu 5% populatsioonist olid vanemad kui 75aastat. PopPK mudeli põhjal täheldati ≥ 75 -aastastel patsientidel alla 65-aastaste patsientidega võrreldes nintedaniibi ekspositsiooni suurenemist ligikaudu 20...25%.

Lapsed

Uuringu InPedILD (1199.337) farmakokineetika andmete analüüsi põhjal jäi nintedaniibi ekspositsioon ravimi suukaudsel manustamisel kehakaalul põhineva annustamisalgoritmi kohaselt samasse vahemikku, mida täheldati täiskasvanud patsientidel. Täheldatud geomeetiline keskmine $AUC_{\tau,ss}$ (geomeetiline variatsioonikordaja) oli 10 patsiendil vanuses 6...11 aastat 175 ng/ml·tunnis (85,1%) ja 23 patsiendil vanuses 12...17 aastat 167ng/ml·tunnis (83,6%).

Kehakaal

Kehakaalu ja nintedaniibi plasmakontsentratsiooni vahel tuvastati pöördvõrdeline korrelatsioon. Võrreldes patsiendiga, kelle mediaanne kehakaal on 71,5 kg, oli $AUC_{\tau,ss}$ 50 kg patsiendil (5.protsentiil) 25% suurem ja 100 kg patsiendil (95.protsentiil) 19% väiksem.

Rass

Populatsiooni keskmine ekspositsioon nintedaniibile oli 33...50% suurem Hiina, Taiwani ja India patsientidel ning 16% suurem Jaapani patsientidel; Korea patsientidel oli see euroopiidse rassiga võrreldes 16...22% väiksem (kehakaalu suhtes korrigeerituna). Andmed mustanahaliste patsientide kohta on väga piiratud, kuid need on samades piirides nagu europiidse rassi patsientidel.

Maksakahjustus

Spetsiaalses üksikannuse I faasi uuringus oli nintedaniibi ekspositsioon C_{max} ja AUC alusel kerge maksakahjustusega vabatahtlikel (Childi-Pugh' staadium A) tervete isikutega võrreldes 2,2 korda suurem (90% usaldusvahemik C_{max} puhul 1,3...3,7 ja AUC puhul 1,2...3,8). Tervete vabatahtlikega võrreldes oli mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium B) ekspositsioon C_{max} alusel 7,6 korda suurem (90% usaldusvahemik 4,4...13,2) ja AUC alusel 8,7 korda suurem (90% usaldusvahemik 5,7...13,1).

Raske maksakahjustusega isikuid (Childi-Pugh' staadium C) ei ole uuritud.

Manustamine koos pirfenidooniga

Spetsiifilises farmakokineetika uuringus uuriti nintedaniibi ja pirfenidooni samaaegset kasutamist IPF-iga patsientidel. Esimeses rühmas osalejatele manustati nintedaniibi üksikannus 150 mg enne ja pärast pirfenidooni ülestitrimist annuseni 801 mg kolm korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsiooni seisundis) (N=20 ravitud patsienti). Teises rühmas osalejad said pirfenidoonravi annusega 801 mg kolm korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsioonil) ja neil hinnati farmakokineetilist profiili enne ja pärast vähemalt seitsmepäevast samaaegset ravi nintedaniibiga annuses 150 mg kaks korda ööpäevas (N=17 ravitud patsienti). Esimeses rühmas olid nintedaniibi C_{max} ja AUC_{0-tz} kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% usaldusvahemik (CI)) vastavalt 93% (57...151%) ja 96% (70...131%) (n=12 isikupõhiseks võrdluseks). Teises rühmas olid pirfenidooni $C_{max,ss}$ ja $AUC_{\tau,ss}$ kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) vastavalt 97% (86...110%) ja 95% (86...106%) (n=12 isikupõhiseks võrdluseks). Nende tulemuste põhjal puuduvad tõendid olulise farmakokineetilise koostoime kohta nintedaniibi ja pirfenidooni koosmanustamisel (vt lõik 4.4).

Manustamine koos bosentaaniga

Spetsiifilises farmakokineetika uuringus uuriti nintedaniibi ja bosentaani samaaegset kasutamist tervetel vabatahtlikel. Osalejatele manustati nintedaniibi üksikannus 150 mg enne ja pärast mitut 125 mg bosentaani annust kaks korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsiooni seisundis). Kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) olid nintedaniibi (n=13) C_{max} ja AUC_{0-tz} puhul vastavalt 103% (86...124%) ja 99% (91...107%), mis näitas, et nintedaniibi manustamine koos bosentaaniga ei muutnud nintedaniibi farmakokineetikat.

Manustamine koos suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega

Spetsiaalses farmakokineetika uuringus manustati SSc-ILD-ga naissoost patsientidele 30 µg etüüülöstradioli ja 150 µg levonorgestreeli kombinatsiooni üksikannus enne ja pärast 150 mg nintedaniibi manustamist kaks korda ööpäevas vähemalt 10 päeva jooksul. Kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) olid vastavalt etüüülöstradioli puhul 117% (108...127%; C_{max}) ja 101% (93...111%; AUC_{0-tz}) ning levonorgestreeli puhul 101% (90...113%; C_{max}) ja 96% (91...102%; AUC_{0-tz}) (n=15), mis näitab, et nintedaniibi samaaegsel manustamisel ei ole olulist mõju etüüülöstradioli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsioonile.

Ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline seos

Ekspositsiooni ja ravivastuse vahelise seose analüüs IPF-i ja progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivateILD-dega patsientidel näitas nõrka seost nintedaniibi plasmaekspositsiooni ja ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemise vahel. Tegelik manustatud annus võib sobida paremini mis tahes raskusega kõhulahtisuse tekkeriski prognoosimiseks, isegi kui plasmaekspositsiooni ei saa riski määratleva tegurina välistada (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

Üksikannuse toksilisuse uuringud rottidel ja hiirtel näitasid nintedaniibil madalat potentsiaali ägeda toksilisuse tekkeks. Korduvtoksilisuse uuringutes noortel rottidel täheldati hambaemali ja -dentiini pöördumatuid muutusi pidevalt kiiresti kasvavatel lõikehammastel, aga mitte ees-ega tagapurihammastel. Lisaks täheldati luu kasvufaaside ajal epifüüsiplaatide paksenemist, mis oli pärast ravi katkestamist pöörduv. Need muutused on teada kogemusest teiste VEGFR-2 inhibiitoritega ja neid peetakse ravimiklassi toimeteks.

Mittenärilistel tehtud toksilisuse uuringutes täheldati kõhulahtisust ja oksendamist, millega kaasnes toidu vähenenud tarbimine ja kehakaalu langus.

Rottidel, koertel ja makaakidel (*Cynomolgus*) ei leitud tõestusmaterjali maksaensüümide aktiivsuse suurenemise kohta. Kerget maksaensüümide tõusu, mis ei olnud tingitud rasketest kõrvaltoimetest, näiteks kõhulahtisusest, täheldati ainult reesusmakaakidel.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel täheldati embrüofetaalset letaalsust ja teratogeenseid toimeid maksimaalse soovitatava inimannusega 150 mg kaks korda ööpäevas saavutatavast inimekspositsioonist väiksemal

ekspositsioonil. Subterapeutilise ekspositsiooni puhul täheldati ka toimeid aksiaalse skeletiarendule ja suurte arterite arengule.

Küülikutel täheldati embrüofetaalset letaalsust ja teratogeenseid toimeid ekspositsioonil, mis on ligikaudu 3 korda suurem kui inimestele soovitatav maksimaalne annus, kuid kerget teratogeenset mõju aksiaalsele skeletile ja südamele täheldati juba ekspositsioonil, mis on väiksem kui inimesele soovitatav maksimaalne annus 150 mg kaks korda ööpäevas.

Rottidel tehtud pre- ja postnataalse arengu uuringutes täheldati toimeid pre- ja postnataalsele arengule inimestele soovitatavast maksimaalsest annusest väiksema ekspositsiooni juures.

Rottidel tehtud isasloomade viljakuse uuringus ja varase, munaraku implantatsioonile eelneva embrüonaalse arengu uuringutes ei tuvastatud toimeid isasloomade reproduktiivtraktile ja isasloomade viljakusele.

Rottidel eritus piima väike osa ($\leq 0,5\%$ manustatud annusest) radioaktiivse märgistusega nintedaniibist ja/või selle metaboliitidest.

Hiirtel ja rottidel tehtud 2-aastasest kartsinogeensusuuringus puudus tõestusmaterjal nintedaniibi kartsinogeense potentsiaali kohta.

Genotoksilisuse uuringud ei näidanud nintedaniibil mutageenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Keskmise ahelaga triglütseriidid

Tahke rasv

Polüglütserüül-3 dioleaat

Kapsli kest

Želatiin

Glütserool (85%)

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Puhastatud vesi

Printimistint

Šellak

Karmiin (E120)

Propüleenglükool (E1520)

Simetikoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Agarf 100 mg pehmekapslid

60 x 1 pehmekapslit OPA/Al/PVC-alumiiniumist perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Agarf 150 mg pehmekapslid

30 x 1 pehmekapslit OPA/Al/PVC-alumiiniumist perforeeritud üheannuselistes blistrites.

60 x 1 pehmekapslit OPA/Al/PVC-alumiiniumist perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kapsli sisuga kokkupuute korral tuleb käed kohe rohke veega puhtaks pesta (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Norameda
Meistrų g. 8A
LT-02189 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

100 mg: 1142624

150 mg: 1142724

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.02.2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2024