

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 kapsül 100 mg nintedanib (esilat şeklinde) içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her 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 kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

OFEV, yetişkinlerde, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (IPF) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

OFEV tedavisi, IPF tedavisinin 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 zamanda ve önerilen dozla tedaviye devam edilmelidir. Eğer bir doz atlanırsa, hasta ek bir doz daha almamalıdır. Önerilen maksimum günlük doz olan 300 mg aşılmamalıdır.

Doz ayarlamaları:

OFEV kullanımı ile ortaya çıkan advers reaksiyonların (Bkz. Bölüm 4.4, 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 tedavisine tamamen son verilmelidir.

Aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde $> 3x$ normalin üst sınırı yükselmeye bağlı olarak tedaviye ara verilmesi durumunda, transaminazlar başlangıç değerlerine döner dönmez 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 güvenilirlik, 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 güvenilirlik 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 fıstığına, 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 diyaredir. Diyare, OFEV grubundaki hastaların %62.4'ünde bildirilmesine karşı, plasebo grubunda hastaların %18.4'ünde (Bkz. Bölüm 4.8) bildirilmiştir. Hastaların çoğunda diyare olayları hafif-orta şiddettedir ve tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkmıştır. Diyare, hastaların %10.7'sinde doz azaltmasına ve %4.4'ünde nintedanib tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

Diyare, 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 olay 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 uygulaması, karaciğer enzimlerinde (ALT, AST, alkalen fosfataz (ALP), gammaglutamiltransferaz (GGT)) yükselme ile ilişkili bulunmuştur ve risk potansiyel olarak kadın hastalarda daha yüksektir. Transaminaz artışları, dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi ile geri döndürülebilir. Nintedanib uygulaması, bilirubin yükselmesi ve ilaca bağlı karaciğer hasarı ile de ilişkilendirilmiştir. OFEV ile tedaviye başlamadan önce, hepatik transaminaz ve bilirubin düzeyleri araştırılmalı ve daha sonra da periyodik olarak (örneğin her hasta vizitinde) veya klinik olarak endike olduğunda izlenmelidir. Eğer transaminazlarda (AST veya ALT) > 3x "normalin üst limiti" yükselme ölçülürse, dozun 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.

Hemoraji

Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörünün (VEGFR) inhibisyonu, kanama riskinde artış ile ilgili olabilir. OFEV ile yürütülen INPULSIS çalışmalarında, OFEV kolunda kanama advers olayları yaşayan hastaların sıklığı (%10.3), plasebo kolundaki hastalardan (%7.8) hafif oranda daha yüksek olmuştur. Ciddi olmayan epistaksis en sık görülen kanama olayıdır. 2 tedavi grubunda da, ciddi kanama olayları düşük ve benzer sıklıklarda (plasebo: %1.4; OFEV %1.3) ortaya çıkmıştır.

Kanamaya kalıtsal olarak eğilimi olan hastalar da dahil olmak üzere, kanama riski olduğu bilinen hastalar veya tam doz antikoagülan ilaçlarla tedavi gören hastalar INPULSIS çalışmalarına dahil edilmemiştir. Hemoraji vakaları, pazarlama sonrası dönemde 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.

Arteriyel tromboembolik olaylar

Yakın tarihlerde geçirilmiş miyokard infarktüsü veya inme hikayesi 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 yüzde ile görülmüştür. Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalar da dahil olmak üzere, kardiyovasküler riski daha yüksek olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır. Akut miyokard iskemisinin belirti ve semptomlarını gösteren hastalarda tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

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 nintedanib ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal perforasyon riskinde bir artma gözlenmemiştir. Nintedanibin etki mekanizması nedeniyle hastalar, gastrointestinal perforasyonlar açısından daha yüksek risk altında olabilir. Daha önce abdominal ameliyat geçirmiş hastalar tedavi edilirken özellikle dikkat gösterilmelidir. OFEV ile tedaviye, abdominal ameliyattan sonra en az 4 hafta geçmeden kesinlikle başlanmamalıdır. 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 iyileşmesinde bozulma olaylarının 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

Pirfenidon ile eş zamanlı nintedanibin tedavisi, Japon IPF hastalarında paralel grup tasarımı bir çalışmada araştırılmıştır. Yirmi dört hasta, 28 gün boyunca günde iki kez 150 mg nintedanib ile tedavi edilmiştir (13 hasta pirfenidon standart dozlarıyla uygulanan kronik tedavi ile birlikte nintedanib almış, 11 hasta tek başına nintedanib almıştır). Eş zamanlı maruziyetin kısa süreli olması ve düşük hasta sayısı nedeniyle, pirfenidonla birlikte uygulamanın yarar/risk değerlendirilmesi belirlenmemiştir.

QT aralığı üzerindeki etki

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

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 yollarını 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 dūřuk olarak kabul edilmektedir.

Diğer ilaçlarla birlikte uygulama

Nintedanibin hormonal kontraseptiflerle etkileşim potansiyeli araştırılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Nintedanib insanlarda fötal hasara neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.3). ocuk 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.

Nintedanibin insanlarda fötal hasara neden olabilir.

OFEV gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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 fötal hasara neden olabileceğinden, gebelik süresince kullanılmamalıdır.

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

Eđer hasta OFEV alırken gebe kalırsa, fetusa olabilecek zarar konusunda bilgilendirilmelidir. OFEV ile tedavinin sonlandırılması dūřünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Nintedanib ve metabolitlerinin insan sütüne atılımı hakkında hiçbir bilgi yoktur. Prelinik alışmalar, nintedanib ve metabolitlerinin emziren sıçanların sütüne az miktarda (uygulanan dozun %0.5'i veya daha azı) salgılandığını 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 çalışmaları, günde iki kez 150 mg olan maksimum önerilen insan dozuna benzer bir sistemik maruziyet düzeyinde sıçanlarda, dişilerin üremesi üzerinde hiçbir bozulma kanıtı göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Nintedanib, 1529 idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) hastasının yer aldığı klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Aşağıda verilen güvenlik verileri, günde 2 kez 150 mg nintedanib tedavisini plasebo ile karşılaştıran, 1061 hastanın yer aldığı, 52 hafta süreli, iki Faz III, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmaya (INPULSIS-1 ve INPULSIS-2) dayanmaktadır.

Nintedanib uygulamasıyla en sık bildirilen advers reaksiyonlar arasında, diyare, mide bulantısı 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 özeti

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 $\leq 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$), 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 özeti

Sıklık	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100 < 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000 < 1/100$)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
Sistem organ sınıfı				
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Trombositopeni	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Vücut ağırlığında azalma İştahta azalma		
Vasküler hastalıklar		Kanama	Hipertansiyon	
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare Mide bulantısı Abdominal ağrı	Kusma	Pankreatit	
Hepatobilyer hastalıklar	Hepatik enzimlerde yükselme	Alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi Aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi Gamma glutamil transferaz (GGT) yükselmesi	Hiperbilirubinemi Kan alkalin fosfataz (ALP) düzeyinde yükselme	İlaca bağlı karaciğer hasarı

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Diyare

Diyare, nintedanib ile tedavi edilen hastaların %62.4'ünde bildirilmiştir. Bu olay, nintedanib uygulanan hastaların %3.3'ünde "şiddetli" olarak bildirilmiştir. Diyare ortaya çıkan hastaların 2/3'ünden daha fazlası, diyarenin ilk belirtilerinin, tedavinin ilk 3 ayı içinde başladığını bildirmiştir. Diyare, hastaların %4.4'ünde tedavinin kalıcı olarak kesilmesine yol açmıştır. Bunun dışındaki diyare 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 dönüşlüdür ve klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı ile ilişkili değildir. Diyare ve hepatik enzimlerde artış durumlarında özel popülasyonlar, önerilen önlemler ve doz ayarlamaları konularında daha fazla bilgi için, ayrıca, 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 güvenlilik profiliyle tutarlıdır (yani, karaciğer enzimlerinde artış 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

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri
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 olarak 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 üzerinde potansiyel etkisi tam olarak anlaşılmamıştır. Klinik dışı akciğer fibrozu hastalık modellerinde, nintedanib, güçlü antifibrotik ve antiinflamatuvar etki sergilemiştir. Nintedanib, IPF hastalarından alınan insan akciğer fibroblastlarının proliferasyonunu, migrasyonunu ve fibroblasttan miyofibroblasta dönüşümünü inhibe eder.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Nintedanibin klinik etkililiği, IPF hastalarında, iki Faz III, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, tasarımı aynı çalışmada (INPULSIS-1 (1199.32) ve INPULSIS-2 (1199.34)) çalışılmıştır. FVC başlangıç değeri öngörülene göre <%50 olan veya başlangıçtaki karbon monoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO, hemoglobün açısından 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'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 (tedavi edilenlere ait set) göre FVC (ml) değerindeki düşmenin yıllık oranı

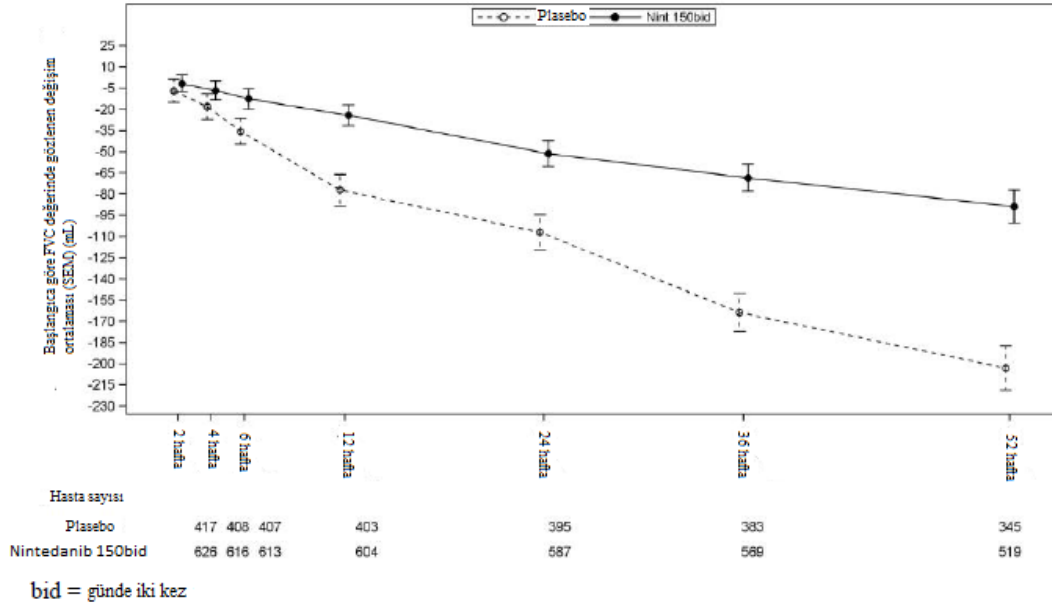
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış	
	Plasebo	OFEV 150mg Günde iki kez	Plasebo	OFEV 150mg Günde iki kez	Plasebo	OFEV 150mg Günde iki kez
Analiz edilen hasta sayısı	204	309	219	329	423	638
52 haftadaki düşme oranı (SE)	-239.9 (18.71)	-114.7 (15.33)	-207.3 (19.31)	-113.6 (15.73)	-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, 144.0)
p-değeri		<0.0001		0.0002		<0.0001
¹ Rasgele 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 hastalarınıninkiyle 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, 129.0) olmuştur.

Ayrıca, diğer akciğer fonksiyonu sonlanım noktalarında (örneğin, 52. haftada FVC değerinde başlangıca göre değişiklik) benzer etkiler gözlenmiş ve FVC yanıt verenlerin analizi, nintedanibin hastalık ilerlemesini yavaşlatıcı etkilerini daha da sağlamlaştırmıştır. INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 çalışmalarına ait havuzda yapılan analizlere dayanarak, her iki tedavi grubunda, başlangıca göre zaman içindeki değişmeyi görmek 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 verenlerin analizi

Her iki INPULSIS çalışmasında da, “% FVC değerinde mutlak düşüşün %5’ten daha büyük olmadığı (Bu, IPF hastalarında mortalite riskindeki artışı gösteren eşik değeridir) öngörülen hastalar” şeklinde tanımlanan FVC yanıtı verenlerin oranı, nintedanib grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Konservatif %10 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 (tedavi edilenlere ait set) göre 52. haftada FVC yanıt verenlerin oranı

	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 (53.0)
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		0.0010		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

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

² Lojistik regresyona bağlı olarak

Progresyona kadar geçen süre (beklenen FVC'den \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 0.60'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 (tedavi edilenlere ait set) göre, 52 hafta boyunca öngörülen % FVC değerinde \geq %10 mutlak azalma veya ölüm yaşayan hastaların sıklığı ve progresyona kadar geçen süre

	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 (%)	83 (40.7)	75 (24.3)	92 (42.0)	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		0.60
% 95 GA		(0.39, 0.72)		(0.51, 0.89)		(0.49, 0.74)
¹ 372 gün boyunca toplanan verilere dayanarak (52 hafta + 7 gün marjı)						
² Log sıra testi baz alınarak						
³ Cox 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; -2.50, -2.40; p=0.9657). INPULSIS çalışmalarının havuz analizinde, 52. haftaya kadar SGRQ total skorunda başlangıç değerine göre ölçülen ortalama değişim, 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		0.0050		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)
¹ 372 gün boyunca toplanan verilere dayanarak (52 hafta + 7 gün marjı)						
² Log sıra testi baz alınarak						
³ Cox regresyon modeli baz alınarak						

Akut IPF alevlenmesine ait araştırmacı tarafından bildirilen tüm advers olaylar, körlenmiş bir değerlendirme kurulu tarafından karara bağlanmıştır. "Doğrulanmış" veya "Şüpheli" olarak değerlendirilen 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= 0.0010) 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 0.70 (%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 (tedavi edilenlere ait set) göre 52 hafta boyunca tüm nedenlere bağlı mortalite

	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		0.2880		0.2995		0.1399
Tehlike oranı ³		0.63		0.74		0.70
% 95 GA		(0.29, 1.36)		(0.40, 1.35)		(0.43, 1.12)
¹ 372 gün boyunca toplanan verilere dayanarak (52 hafta + 7 gün marjı)						
² Log sıra testi baz alınarak						
³ Cox 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, bir nintedanib günde iki kez 150 mg doz grubunu da içeren Faz II doz bulma çalışmasında elde edilmiştir.

Primer sonlanım noktası olan 52 hafta süresince FVC değerindeki düşme oranı, nintedanib kolunda (-0.060 L/yıl, N= 84) plasebo koluna göre (-0.190 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).

52. haftada SGRQ total skorunda başlangıca göre tahmin edilen ortalama değişim, plasebo için 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 değişim -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.

QT aralığı

Renal hücre kanserli hastalarda yapılan dedike bir çalışmada, QT/QTc ölçümleri kaydedilmiş ve oral tek doz 200 mg nintedanib ile ve 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 oransallığı, 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 dozlamamanın ilk haftası içinde ulaşılmıştır.

Yemekten sonra alındığında, açlık durumundaki uygulamaya kıyasla, nintedanibe maruziyet yaklaşık %20 artmıştır (GA: %95.3 - %152.5) ve emilim gecikmiştir (medyan t_{maks} açlıkta: 2.00 saat; toklukta: 3.98 saat).

Dağılım:

Nintedanib, en az bifazik dispozisyon kinetiği gösterir. İntravenöz infüzyondan sonra yüksek bir dağılım hacmi (V_{ss} : 1050 L, %45.0 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 tercihli 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'-difosfoglukuronosiltransferaz (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: 1,390 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.

Taşınma:

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-1substratı olması için de geçerlidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Nintedanibin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı gönüllüler, IPF hastaları ve kanser hastalarında benzerdir. IPF ve 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 ölçülen), 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. $EAA_{\tau,ss}$, 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 kapsamıştır. Popülasyonun yaklaşık %5'i 75 yaşın üzerinde idi. 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. $EAA_{\tau,ss}$, medyan kilo olan 71.5 kg ağırlığındaki bir hastaya göre, 50 kg'lık bir hastada %25 artmış (5. persentil) ve 100 kg'lık bir hastada %19 azalmıştır (95. persentil).

İrk:

Nintedanibe maruziyetin geometrik ortalaması, beyaz ırkla kıyaslandığında, Korelilerde %22 daha düşükken, Çinli, Tayvanlı ve Hintli hastalarda %33 daha yüksek bulunmuştur (vücut ağırlığına göre düzeltilmiş). Siyah ırktan bireylere ait veriler çok sınırlıdır, ancak beyaz ırkla aynı aralıktadır.

Karaciğer bozukluğu:

Dedike bir tek doz faz I çalışmasında ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, C_{maks} ve EAA değerlerine dayanarak nintedanibe maruziyet, hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A; C_{maks} için GA %90 sırasıyla 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 yüksek bulunmuştur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan bireylerde (Child Pugh C) çalışma yapılmamıştır.

Pirfenidon ile birlikte tedavi:

Nintedanibin pirfenidon ile birlikte kullanımı ile nintedanibin tek başına uygulanması, Japon IPF hastalarında küçük bir paralel grup tasarımı çalışmada araştırılmış (13 hastada nintedanib, pirfenidonun standart dozlarının uygulandığı kronik tedaviye eklenmiştir. 11 hasta nintedanib monoterapisi almıştır), pirfenidon ile birlikte uygulandığı zaman nintedanibe maruziyet, tek başına nintedanib kullanımıyla kıyaslandığında, EAA açısından %68.3'e ve C_{maks} açısından %59.2'ye düşmüştür. Nintedanib, pirfenidon farmakokinetiği üzerinde bir etki göstermemiştir (Bkz Bölüm 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 sınıflandırılabilir.

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 b.i.d. 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 dozunu ile elde edilenin altındaki bir maruziyette gözlenmiştir.

Sıçanlarda bir pre- ve postnatal gelişim çalışmasında, önerilen maksimum insan dozunun altında bir maruziyette pre- 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 karsinojenite çalışmalarında, nintedanibin karsinojenik potansiyeli ile ilgili bir kanıt ortaya çıkmamıştır.

Genotoksisite çalışmaları, nintedanib için hiçbir mutajenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Orta zincirli trigliseridler

Katı yağ

Soya lesitini (E322)

Kapsül kabuğu

Jelatin

Gliserol (%85)

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

Siyah baskı mürekkebi

Şellak

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 altında 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 ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. USO Center No:245
Kat:13-14, 34398 Maslak/İstanbul
Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017 / 161

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Mart 2017