KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
GENADİB 150 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her bir yumuşak kapsül 150 mg nintedanibe eşdeğer 180,6 mg nintedanib esilat (etansulfonat) içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Yumuşak kapsül
Sarı viskoz süspansiyon içeren, kahverengi, opak, oblong kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

GENADİB, ayrıca yetişkinlerde progresif fenotipli diğer kronik fibrozan interstisyel akciğer hastalıklarının (İAH) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, GENADİB kullanımının onaylı olduğu hastalıkların yönetiminde deneyimli doktorlar tarafından başlatılmalıdır.

Önerilen GENADİB 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 GENADİB'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:

GENADİB kullanımı ile ortaya çıkan advers reaksiyonların (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8) kontrol altına alınması için yapılabilecekler arasında, gerektiğinde uygulanacak semptomatik tedaviye ek olarak, advers reaksiyonun tedavinin devamına izin verecek derecede iyileşmesine kadarki süre boyunca, dozun azaltılması ve geçici olarak tedaviye ara verilmesi

bulunur. GENADİB 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, GENADİB tedavisi sonlandırılmalıdır.

Uygun destekleyici tedavi (antiemetik tedavi dahil) yapılmasına rağmen diyare, bulantı ve/veya kusmanın devam etmesi halinde, dozun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi gerekebilir. Tedavi azaltılmış dozla (günde iki kez 100 mg) veya tam dozla (günde iki kez 150 mg) tekrar başlanabilir. Semptomatik tedaviye rağmen devam eden inatçı, şiddetli diyare, bulantı ve/veya kusma söz konusu ise GENADİB tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh A), önerilen GENADİB 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 güvenlilik 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 GENADİB ile tedavisi önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Nintedanibin etkililiği ve güvenliliği, 0-18 yaşındaki çocuklarda belirlenmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir.

Geriyatrik 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

- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6)
- Nintedanibe veya bölüm 6.1'de sıralanan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı hipersensitivite durumlarında kontrendikedir

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gastrointestinal hastalıklar

Diyare

Klinik çalışmalarda (bkz. Bölüm 5.1) en sık bildirilen gastrointestinal advers reaksiyon diyaredir (bkz. Bölüm 4.8). Bu advers reaksiyon hastaların çoğunda hafif ila orta şiddettedir ve tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar.

Pazarlama sonrasında, dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarına yol açan ciddi diyare vakaları bildirilmiştir. Hastalar, diyarenin, ilk belirtileri ortaya çıkar çıkmaz, yeterli hidrasyon ve antidiyareik ilaçlarla (örneğin loperamid) tedavi edilmelidir. Diyare, doz azaltılmasını veya tedaviye ara verilmesini de gerektirebilir. GENADİB tedavisine, azaltılmış bir dozla (günde iki kez 100 mg) veya tam dozla (günde iki kez 150 mg) tekrar başlanabilir. Semptomatik tedaviye rağmen geçmeyen inatçı, şiddetli diyare söz konusu ise, GENADİB 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. Klinik çalışmalarda, mide bulantısı, hastaların %2,1'ine, kusma, hastaların %1,4'ine kadar kısmında 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, GENADİB tedavisi tamamen kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyonu

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

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

Karaciğer enzimleri (ALT, AST, kanda alkalen fosfataz (ALP), gammaglutamiltransferaz (GGT) bkz. Bölüm 4.8) ve bilirubin düzeylerindeki yükselmeler, vakaların çoğunda dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi ile geri döndürülebilir. Eğer transaminazlarda (AST veya

ALT), >3x “normalin üst limiti” yükselme ölçülürse, GENADİB dozunun azaltılması veya GENADİB tedavisine ara verilmesi önerilir ve hasta yakından izlenmelidir. Transaminazlar başlangıç değerlerine döndüğünde, GENADİB 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), GENADİB tedavisine tamamen son verilmelidir. Karaciğer enzimlerindeki artışların alternatif nedenleri araştırılmalıdır.

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

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

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

Hemoraji
Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörünün (VEGFR) inhibisyonu, kanama riskinde artış ile ilişkili olabilir.

Kanamaya kalıtsal olarak eğilimi olan hastalar veya tam doz antikoagülan ilaçlarla tedavi gören hastalar da dahil olmak üzere, kanama riski olduğu bilinen hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Pazarlama sonrası dönemde, bazıları fatal seyretmiş olan ciddi ve ciddi olmayan hemoraji vakaları, rapor edilmiştir (antikoagülan tedavi alan veya almayan veya kanamaya neden olabilecek başka bir ilaç kullanan hastalar dahil). Bu nedenle bu hastalar sadece, beklenen yarar potansiyel riske ağır basarsa GENADİB ile tedavi edilmelidir.

Arteriyel tromboembolik olaylar
Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya inme öyküsü olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Klinik çalışmalarda arteriyel tromboembolik olaylar sık olmayan şekilde bildirilmiştir (INPULSIS çalışmasında, nintedanib %2,5 ve plasebo %0,7; INBUILD çalışmasında nintedanib %0,9 ve plasebo %0,9; SENSCIS çalışmasında nintedanib %0,7 ve plasebo %0,7). INPULSIS çalışmalarında iskemik kalp hastalığına işaret eden advers olaylar, nintedanib ve plasebo grupları arasında dengeli olmakla birlikte, miyokard-infarktüsü, nintedanib grubundaki hastalarda (%1,6), plaseboya göre (%0,5), daha yüksek bir oranda görülmüştür. INBUILD çalışmasında miyokard infarktüsü düşük sıklıkta görülmüştür; nintedanib %0,9 ve plasebo %0,9. SENSCIS çalışmasında miyokard enfarktüsü plasebo grubunda düşük sıklıkta (% 0,7) görülürken, nintedanib grubunda görülmemiştir. Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalar da dahil olmak üzere, kardiyovasküler riski daha yüksek olan hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır. Akut miyokard iskemisinin belirti ve semptomlarını gösteren hastalarda tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

Anevrizmalar ve arter diseksiyonları
VEGF yolak inhibitörlerinin, hipertansiyonu olan veya olmayan hastalarda kullanılması, anevrizmalar ve/veya arter diseksiyonları oluşumunu kolaylaştırabilir. GENADİB başlamadan önce hipertansiyon veya anevrizma öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda bu risk dikkatle değerlendirilmelidir.

Venöz tromboembolizm
Klinik çalışmalarda, 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 ve iskemik kolit
Klinik çalışmalarda perforasyon yaşayan hastaların sıklığı her iki tedavi grubunda da %0,3'e kadardır. Hastalar, nintedanibin etki mekanizması nedeniyle, gastrointestinal perforasyonlar açısından daha yüksek risk altında olabilir. Pazarlama sonrası dönemde, bazıları fatal olan, gastroinstestinal perforasyon ve iskemik kolit vakaları bildirilmiştir. Daha önce abdominal ameliyat geçirmiş hastalar, peptik ülser öyküsü, divertiküler hastalık öyküsü olan veya eş zamanlı olarak kortikosteroid veya NSAİİ kullanan hastalar tedavi edilirken özellikle dikkat gösterilmelidir. GENADİB ile tedaviye, abdominal ameliyattan en az 4 hafta geçtikten sonra başlanmalıdır. Gastrointestinal perforasyon veya iskemik kolit gelişen hastalarda GENADİB tedavisine tamamen son verilmelidir. İstisnai olarak, iskemik kolitin tamamen çözülmesinden ve hastanın durumunun ve diğer risk faktörlerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra GENADİB tedavisi yeniden başlatılabilir.

Nefrotik düzeyde proteinüri ve trombotik mikroanjiyopati
Pazarlama sonrasında, böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte ya da birlikte olmaksızın çok az nefrotik düzeyde proteinüri vakası bildirilmiştir. Bireysel vakalardaki histolojik bulgular, renal trombüsü olan veya olmayan glomerüler mikroanjiyopati ile uyumludur. Rezidüel proteinüri görülen bazı vakalarda nintedanibin kesilmesinden sonra semptomların tersine döndüğü gözlenmiştir. Nefrotik sendrom belirtisi veya semptomları gelişen hastalarda tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

VEGF yolu inhibitörleri, nintedanib için çok az vaka raporu dahil olmak üzere, trombotik mikroanjiyopati (TMA) ile ilişkilendirilmiştir. Nintedanib alanbir hastada TMA ile ilişkili laboratuvar veya klinik bulgular ortaya çıkarsa, nintedanib tedavisi kesilmeli ve TMA için kapsamlı değerlendirme tamamlanmalıdır.

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)
Pazarlama sonrasında bazı posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) vakaları bildirilmiştir.
PRES; baş ağrısı, hipertansiyon, görme bozuklukları, nöbet, letarji, konfüzyon, diğer görsel ve nörolojik bozukluklarla ortaya çıkabilen ve ölümcül olabilen nörolojik bir hastalıktır (manyetik rezonans görüntülemesi ile doğrulanmıştır). PRES diğer VEGF inhibitörleri ile de bildirilmiştir. PRES'ten şüpheleniliyorsa nintedanib tedavisi kesilmelidir. Daha önce PRES geçiren hastalarda nintedanib tedavisinin yeniden başlatılması sonucunda neler olabileceği bilinmemektedir ve bu husus doktorun önerisine bırakılmalıdır.

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

Pulmoner hipertansiyon
Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda nintedanib kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

Ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalar (kardiyak indeks ≤2 L/dk/m² veya parenteral epoprostenol/ treprostinil veya anlamlısağ kalp yetmezliği) INBUILD ve SENSCIS çalışmalarına dahil edilmemiştir.

GENADİB, şiddetli pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hafif ila orta şiddette pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda yakından izlem önerilir.

Yara iyileşmesi komplikasyonu
Klinik çalışmalarda, yara iyileşmesinin bozulması şeklinde görülen olayların sıklığında bir artış gözlenmemiştir. Nintedanib, etki mekanizmasına bağlı olarak yara iyileşmesini bozabilir. Nintedanibin yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştıran hiçbir özel çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, GENADİB ile tedaviye, sadece, yeterli yara iyileşmesi olduğuna klinik değerlendirme ile karar verildikten sonra başlanmalı veya perioperatif olarak ara verilmiş olması durumunda yeniden başlanmalıdır.

Pirfenidon ile birlikte uygulama
Özel olarak tasarlanmış bir farmakokinetik çalışmada, IPF hastalarında nintedanib ile pirfenidonun eş zamanlı uygulanması araştırılmıştır. Bu sonuçlara dayanarak, kombinasyon şeklinde uygulandığında, nintedanib ile pirfenidon arasında önemli bir farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimini gösteren bir kanıt yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Her iki ilacın güvenlilik profilindeki benzerlik düşünülürse, gastrointestinal ve hepatik advers olaylar dahil, ek advers reaksiyonlar beklenebilir. Pirfenidon ile eş zamanlı tedavinin yarar-risk dengesi belirlenmemiştir.

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

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, Cmaks 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, Cmaks baz alınarak %60,3 azalmıştır. Eğer GENADİB 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, GENADİB tedavisine ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin tamamen kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

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

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

Diğer ilaçlarla birlikte uygulama
Nintedanibin oral hormonal kontraseptiflerle birlikte uygulanması, oral hormonal kontraseptiflerin farmakokinetiğini önemli derecede değiştirmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Nintedanib ve bosentanın birlikte kullanımı nintedanibin farmakokinetik profilini etkilememiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Nintedanib insanlarda fötal hasara neden olabilir (bkz. Bölüm 5.3). Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, GENADİB ile tedavi edilirken gebe kalmaktan sakınmaları konusunda ve GENADİB tedavisi başlangıcında, boyunca ve son dozdan en az 3 ay sonrasına kadar yüksek etkili kontrasepsiyon yöntemleri kullanmaları konusunda bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır. Nintedanib etinilestradiol ve levonorgestrelin plazma maruziyetini o denli etkilemez (bkz. Bölüm 5.2).
Oral hormonal kontraseptiflerin etkililiği, kusma ve/veya ishal veya emilimin etkilenebileceği diğer durumlar nedeniyle tehlikeye girebilir. Bu durumları yaşayan oral hormonal kontraseptif kullanan kadınlara, yüksek etkili alternatif bir kontraseptif önlem kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda nintedanib kullanımı hakkında hiçbir bilgi yoktur, ancak hayvanlar üzerindeki preklinik çalışmalar, bu etkin maddenin üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Nintedanib, insanlarda da fetal hasara neden olabileceğinden, gebelik süresince kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.3) ve GENADİB tedavisi öncesinde ve tedavi esnasında uygun görüldüğünde gebelik testi yapılmalıdır.

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

Eğer hasta GENADİB alırken gebe kalırsa, tedavi durdurulmalı ve fetusa olabilecek zarar konusunda bilgilendirilmelidir.

GENADİB ile tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

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

GENADİB gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde nintedanib kullanımı ile ilişkili en sık bildirilen advers reaksiyonlar arasında diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, iştah azalması, kilo kaybı ve hepatik enzimlerde yükselme bulunur

Seçilmiş advers reaksiyonların yönetimi için bkz. Bölüm 4.4.

Advers reaksiyonların tablolu özeti

Tablo 1 advers reaksiyonların özetini, MedDRA sistem organ sınıflamasına ve aşağıda tanımlanan sıklık sınıflarına göre vermektedir. Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Sıklık sınıflarına göre advers reaksiyonların özeti

	Sıklık		
Sistem Organ Sınıfı **Tercih edilen terim**	**İdiyopatik pulmoner fibrozis**	**Progresif fenotipli diğer kronik fibrozan interstisyel akciğer hastalıkları**	**Sistemik skleroza bağlı interstisyel akciğer hastalığı**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Trombositopeni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Vücut ağırlığında azalma	Yaygın	Yaygın	Yaygın
İştah kaybı	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Dehidratasyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar			
Miyokard enfarktüsü	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar			
Kanama (Bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Hipertansiyon	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
Anevrizmalar ve arter diseksiyonları	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar			
Diyare	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Bulantı	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Abdominal ağrı	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Kusma	Yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Pankreatit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Kolit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Hepatobiliyer hastalıklar			
İlaca bağlı karaciğer hasarı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
Hepatik enzimlerde yükselme	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın

Alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Gammaglutamil transferaz (GGT) yükselmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Hiperbilirubinemi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Kan alkalen fosfataz (ALP) düzeyinde yükselme	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Döküntü	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Kaşıntı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Alopesi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
Proteinüri	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Posterior reversibl ensefalopati sendromu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Diyare
Klinik çalışmalarda (bkz. Bölüm 5.1) bildirilen en yaygın gastrointestinal olay diyaredir. Hastaların çoğunda bu durum hafif ila orta şiddettedir. Diyare ortaya çıkan hastaların 2/3'ünden daha fazlası, diyarenin tedavinin ilk 3 ayı içinde başladığını bildirmiştir. Hastaların çoğunda, diyare, antidiyareik tedavi, dozun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi ile kontrol altına alınmıştır (bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda bildirilen diyare olaylarının özeti Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2: Klinik çalışmalarda 52 haftalık sürede diyare olayları

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Plasebo	Nintedanib	Plasebo	Nintedanib	Plasebo	Nintedanib
Diyare	%18,4	%62,4	%23,9	%66,9	%31,6	%75,7
Şiddetli diyare	%0,5	%3,3	%0,9	%2,4	%1,0	%4,2
Nintedanib dozunun azaltılmasına neden olan diyare	%0	%10,7	%0,9	%16,0	%1,0	%22,2
Nintedanib tedavisinin kesilmesine neden olan diyare	%0,2	%4,4	%0,3	%5,7	%0,3	%6,9

Hepatik enzimlerde yükselme
INPULSIS çalışmalarında karaciğer enzimlerinde yükselmeler (bkz. Bölüm 4.4), nintedanib ve plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %13,6'ya karşı %2,6'sında bildirilmiştir. INBUILD çalışmasında, karaciğer enzimlerinde yükselmeler nintedanib ve plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %22,6'ya karşı %5,7'sinde bildirilmiştir. SENSCIS çalışmasında nintedanib ve plasebo tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla % 13,2'ye karşı % 3,1'inde karaciğer enzim artışı bildirilmiştir. Karaciğer enzimlerindeki yükselmeler geri dönüşümlüdür ve klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı ile ilişkili değildir.

Özel popülasyonlar, diyare ve hepatik enzimlerde artış durumlarında önerilen önlemler ve doz ayarlamaları konularında daha fazla bilgi için, ek olarak, sırasıyla, 4.4 ve 4.2 bölümlerine bakınız.

Kanama
Klinik çalışmalarda, kanama yaşayan hastaların sıklığı, nintedanib kolunda hafif oranda daha yüksek veya tedavi kolları arasında karşılaştırılabilir seviyededir (INPULSIS için nintedanib %10,3 ve plasebo %7,8, INBULD için nintedanib %11,1 ve plasebo %12,7, SENSCIS için nintedanib %11,1 ve plasebo %8,3). Ciddi olmayan epistaksis en sık bildirilen kanama olayıdır. Ciddi kanama olayları, her iki tedavi grubunda da, düşük sıklıktadır (INPULSIS için nintedanib %1,3 ve plasebo: %1,4; INBUILD için nintedanib %0,9 ve plasebo %1,5; SENSCIS için nintedanib %1,4 ve plasebo % 0,7).

Pazarlama sonrası kanama olayları gastrointestinal, respiratuvar ve santral sinir sistemi organlarını kapsar, ancak bunlarla sınırlı değildir. En sık görülenler gastrointestinal kanamalardır (bkz. Bölüm 4.4).

Proteinüri
Klinik çalışmalarda, proteinüri yaşayan hastaların sıklığı düşük ve tedavi kolları arasında karşılaştırılabilir olmuştur (INPULSIS için nintedanib % 0,8 ve plasebo % 0,5; INBUILD için nintedanib % 1,5 ve plasebo % 1,8; SENSCIS için nintedanib % 1 ve plasebo % 0). Klinik çalışmalarda nefrotik sendrom bildirilmemiştir. Pazarlama sonrasında, böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte ya da birlikte olmaksızın çok az nefrotik düzeyde proteinüri vakası bildirilmiştir. Bireysel vakalardaki histolojik bulgular, renal trombüsü olan veya olmayan glomerüler mikroanjiyopati ile uyumludur. Rezidüel proteinüri görülen bazı vakalarda nintedanibin kesilmesinden sonra semptomların tersine döndüğü gözlenmiştir. Nefrotik sendrom belirtisi veya semptomları gelişen hastalarda tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

GENADİB 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 yükselme ve gastrointestinal semptomlar). Her iki hastada da, bu advers reaksiyonlar iyileşmiştir. INPULSIS çalışmalarında bir hasta, kasıtlı olmayan bir şekilde, 21 gün süreyle 600 mg günlük doza maruz kalmıştır. Bu hastada ciddi olmayan bir advers olay (nazofarenjit) ortaya çıkmış ve uygun olmayan bu doz uygulaması sırasında düzelmiştir, başka bir olayın ortaya çıktığı bildirilmemiştir. Doz aşımı durumunda, tedaviye ara verilmeli ve uygun şekilde genel destekleyici önlemler başlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EX09

Etki mekanizması:
Nintedanib, platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) α ve β, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) 1-3 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) 1-3'ü de içeren küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ayrıca, nintedanib Lck (lenfosit-spesifik tirozin protein kinaz), Lyn (tirozin protein kinaz lyn), Src (proto-onkogen tirozin protein kinaz src) ve CSF1R (koloni uyarıcı faktör 1 reseptörü) kinazlarını inhibe eder. Nintedanib, bu kinazların adenozin trifosfat (ATP) bağlayan kısmına kompetetif bağlanarak, intertisyel akciğer hastalıklarında fibrotik doku remodeling patojenezinde rol oynadığı gösterilmiş olan intraselüler sinyalizasyon kaskadlarını bloke eder.

Farmakodinamik etkiler:
İnsan hücrelerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda, nintedanibin fibrotik patojenezin başlatılması, periferik kan monositlerinden profibrotik aracı maddelerin salınması ve alternatif yolla etkinleşen makrofajlardaki polarizasyon gibi süreçleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, nintedanibin organ fibrozisindeki temel süreçleri, fibroblastların proliferasyon ve migrasyonunu ve aktif miyofibroblast fenotipine dönüşümünü ve ekstraselüler matris salgılanmasını inhibe ettiği de belirlenmiştir. İPF, SSk/SSk-İAH, romatoid artrit ilebağlantılı (RA)-İAH ve diğer organ fibrozisiyle ilgili çok sayıda hayvan modelinde de nintedanib anti-enflamatuvar etki sağlamış ve akciğer, cilt, kalp, böbrek ve karaciğerde anti-fibrotik etkiler göstermiştir. Nintedanib aynı zamanda damarlar üzerinde de

etki göstermiştir. Dermal mikrovasküler endotelyal hücre apoptozisini azaltmış ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu, pulmoner damar duvar kalınlığını ve tıkalı pulmoner damarların yüzdesini de düşürerek pulmoner vasküler remodeling'i azaltmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF)

Nintedanibin klinik etkililiği, IPF hastalarında, aynı tasarımlı iki Faz III, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çalışmada (INPULSIS-1 (1199.32) ve INPULSIS-2 (1199.34)) çalışılmıştır. FVC başlangıç değeri öngörülene göre <% 50 olan veya başlangıçtaki karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO, hemoglobine göre düzeltilmiş) beklenene göre < % 30 olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar, 52 hafta süreyle, günde iki kez nintedanib150 mg grubuna veya plasebo grubuna 3:2 oranında randomize edilmiştir.

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

FVC değerindeki düşmenin yıllık oranı
FVC değerindeki düşmenin (mL olarak) yıllık oranı, nintedanib alan hastalarda, plasebo alanlara göre, anlamlı şekilde azalmıştır. Tedavi etkisi her iki çalışmada da tutarlıdır. Bireysel ve havuzlanmış çalışma sonuçları için bkz. Tablo 3.

Tablo 3: INPULSIS-1, INPULSIS-2 çalışmalarına ve bunların havuzlanmış verilerine göre FVC (ml) değerindeki düşmenin yıllık oranı- tedavi edilenlere ait set

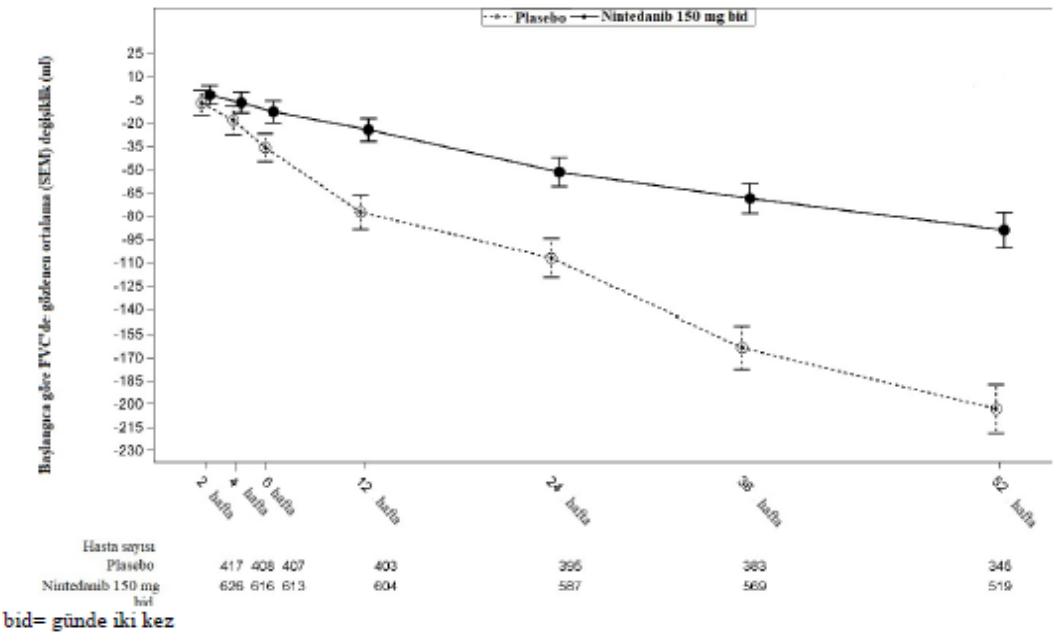
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış	
	Plasebo	Nintedanib 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Nintedanib 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Nintedanib 150 mg Günde iki kez
Analiz edilen hasta sayısı	204	309	219	329	423	638
52 haftadaki düşme oranı[1] (SE)	-239,9 (18,71)	−114,7 (15,33)	−207,3 (19,31)	−113,6 (15,73)	−223,5 (13,45)	−113,6 (10,98)
Plaseboyla karşılaştırma						
Fark[1]		125,3		93,7		109,9
%95 GA		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144)
p-değeri		<0,0001		0,0002		<0,0001

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

52. haftada eksik verileri olan hastalarda, gözlenen son değerden sonra FVC azalmasının tüm plasebo hastalarındaki gibi aynı olacağını varsayan bir sensitivite analizinde, nintedanib ve plasebo arasında yıllık azalma hızındaki uyarlanmış fark, INPULSIS-1 çalışmasında 113,9 mL/yıl (%95 GA 69,2, 158,5) ve INPULSIS-2 çalışmasında 83,3 mL/yıl (% 95 GA 37,6, 129) olmuştur.

INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 çalışmalarının havuzlanmış analizlerine dayanarak, her iki tedavi grubunda zaman içinde başlangıca göre ortaya çıkan değişikliklerin değerlendirmesi için Şekil 1'e bakınız.

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



FVC yanıt analizi

Her iki INPULSIS çalışmasında da, "öngörülen % FVC değerindeki mutlak düşüşün %5'ten daha fazla olmadığı (Bu, IPF hastalarında mortalite riskindeki artışı gösteren eşik değeridir) hastalar" şeklinde tanımlanan FVC yanıt verenlerin oranı, nintedanib grubunda plasebo grubuna göre, anlamlı derecede daha yüksektir. Konservatif % 10 eşik değerinin kullanıldığı analizlerde de benzer sonuçlar gözlenmiştir. Bireysel ve havuzlanmış çalışma sonuçları için bkz. Tablo 4.

Tablo 4: INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 çalışmalarına ve bunların havuzlanmış verilerine göre 52. haftada FVC yanıtı verenlerin oranı - tedavi edilenlere ait set

	INPULSIS-1		**INPULSIS-2**		**INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış**	
	Plasebo	Nintedanib 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Nintedanib 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Nintedanib 150 mg Günde iki kez
Analiz edilen hasta sayısı	204	309	219	329	423	638
%5 eşik						
FVC yanıt verenlerin sayısı(%)[1]	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53)
Plaseboyla karşılaştırma						

	INPULSIS-1		**INPULSIS-2**		**INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış**	
Odds Oranı		1,85		1,79		1,84
%95 GA		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p-değeri[2]		0,001		0,0011		<0,0001
%10 eşik						
FVC yanıt verenlerin sayısı(%)[1]	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Plaseboyla karşılaştırma						
Odds Oranı		1,91		1,29		1,58
%95 GA		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-değeri[2]		0,0007		0,1833		0,0007

[1] Yanıt verenler, 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 dayanarak

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

Tablo 5: INPULSIS-1, INPULSIS-2 çalışmaları ve bunların havuzlanmış verilerine göre, 52 hafta boyunca öngörülen % FVC değerinde ≥%10 mutlak azalma veya ölüm yaşayan hastaların sıklığı ve progresyona kadar geçen süre - tedavi edilenlere ait set

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ve INPULSIS-2 Havuzlanmış	
	Plasebo	Nintedanib 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Nintedanib 150 mg Günde iki kez	Plasebo	Nintedanib 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)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Plaseboyla karşılaştırma[1]						
p-değeri[2]		0,0001		0,0054		<0,0001
Tehlike oranı[3]		0,53		0,67		0,6
%95 GA		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

[1] 372. güne kadar 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

INPULSIS çalışmalarının havuz analizinde, başlangıç SGRQ skoru nintedanib grubunda 39,51 ve plasebo grubunda 39,58'dir. 52. haftaya kadar SGRQ total skorunda başlangıç değerine göre tahmin edilen ortalama değişme, nintedanib grubunda (3,53), plaseboya (4,96) göre daha küçüktür, tedavi grupları arasındaki farklılık, -1,43'tür (%95 GA; -3,09, 0,23; p= 0,0923). 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 çalışmalarının havuzlanmış analizinde, nintedanib alan hastalarda, plaseboya göre, sayısal olarak daha düşük bir ilk akut alevlenme riski gözlenmiştir. Bireysel ve havuzlanmış çalışma sonuçları için Tablo 6'ya bakınız.

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

[1] 372 gün boyunca toplanan verilere dayanarak (52 hafta + 7 gün marjı)
[2] Log-sıra testi baz alınarak
[3] Cox regresyon modeli baz alınarak

Önceden belirlenmiş bir sensitivite analizinde 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 0,32'dir (%95 GA 0,16, 0,65; p= 0,001).

Sağkalım analizi

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

Tablo 7. INPULSIS-1, INPULSIS-2 çalışmaları ve bunların havuzlanmış verilerine göre 52 hafta boyunca tüm nedenlere bağlı mortalite -tedavi edilenlere ait set

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

[1] 372. güne kadar toplanan verilere dayanarak (52 hafta + 7 gün marjı)
[2] Log-sıra testi baz alınarak
[3] Cox regresyon modeli baz alınarak

IPF'li hastalarda (INPULSIS-ON) nintedanib ile uzun süreli tedavi
Nintedanibin açık etiketli bir uzatma çalışması olan INPULSIS-ON, IPF'li 734 hastayı içermiştir. INPULSIS çalışmasında 52 haftalık tedavi periyodunu tamamlayan hastalar, INPULSIS-ON açık etiketli uzatma çalışmasında nintedanib tedavisi almıştır. Hem INPULSIS hem de INPULSIS-ON çalışmalarında nintedanib ile tedavi edilen hastalar için medyan maruz kalma süresi 44,7 aydır (11,9 - 68,3). Eksploratif etkililik sonlanım noktaları, 192 hafta boyunca nintedanib ile tedavi edilen tüm hastalarda FVC'de −135,1 (5,8) mL / yıl olan yıllık düşüş oranını içermektedir. Bu da INPULSIS faz III çalışmalarında nintedanib ile tedavi edilen hastalarda yıllık FVC düşüş oranıyla (-113,6 mL/yıl) tutarlıdır. INPULSIS-ON'daki nintedanibin advers olay profili, INPULSIS faz III çalısmasındaki profille tutarlıdır.

İleri akciğer fonksiyon bozukluğu olan IPF hastaları (INSTAGE)
INSTAGE, 24 hafta boyunca ileri akciğer fonksiyon bozukluğu (DLCO ≤% 35 öngörülen) olan IPF hastalarında çok merkezli, çok uluslu, prospektif, randomize, çift kör, paralel grup bir klinik çalışmadır. 136 hasta nintedanib monoterapisi ile tedavi edilmiştir. Birincil sonlanım sonucu, başlangıca göre ayarlanmış ortalama değişikliğe göre St Georges Solunum Anketi (SGRQ) toplam skorunda W12 haftasında -0.77 birim azalma göstermiştir. Post hoc karşılaştırması, bu hastalardaki FVC'deki düşüşün, daha az ilerlemiş hastalığı olan ve INPULSIS faz III çalışmalarında nintedanib ile tedavi edilen hastalardaki FVC'deki düşüş ile tutarlı olduğunu göstermiştir.
İleri akciğer fonksiyon bozukluğu olan IPF hastalarında nintedanibin güvenlilik ve tolere edilebilirlik profili, INPULSIS faz III çalışmalarında görülen ile tutarlıdır.

Günde iki kez 150 mg nintedanib ve ekleme tedavisi pirfenidon ile yapılan Faz IV INJOURNEY çalışmasından elde edilen ek veriler:
Nintedanib ve pirfenidonla eş zamanlı tedavi, randomize edilmiş 105 hastada 12 hafta süreyle, günde iki kez 150 mg nintedanib ve bu tedaviye ek olarak pirfenidon tedavisi (günde üç kez 801 mg'a titre edilmiştir) ile tek başına günde iki kez 150 mg nintedanib tedavisini karşılaştıran, eksploratif, açık etiketli, randomize çalışmada araştırılmıştır. Primer sonlanım noktası, başlangıçtan 12. haftaya kadar geçen sürede gastrointestinal advers olay yaşayan

hastaların yüzdesidir. Gastrointestinal advers olaylar sık olarak görülmüştür ve her bir bileşenin bilinen güvenlilik profili ile tutarlı bulunmuştur. Nintedanibe eklenen pirfenidon tedavisine karşı tek başına nintedanib uygulanmasında, sırası ile diyare, bulantı ve kusma en sık bildirilen advers olaylardır.

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

Progresif fenotipli diğer kronik fibrozan interstisyel akciğer hastalıkları (İAH'ler)
Nintedanib tedavisinin progresif fenotipli diğer kronik fibrozan İAH'leri olan hastalardaki klinik etkililiği, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir faz III çalışmada (INBUILD) araştırılmıştır. IPF hastaları dahil edilmemiştir. Klinik olarak kronik fibrozan İAH tanısı alan hastalar, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) fibrozis (%10'dan fazla fibrotik özellikler) mevcut olması ve klinik progresyon belirtileri (taramadan önceki 24 ay içinde ≥ %10 FVC azalması, ≥ %5 ve <%10 FVC azalması ile birlikte semptomların veya görüntüleme bulgularının kötüleşmesi veya semptomların ve görüntüleme bulgularının kötüleşmesi olarak tanımlanmıştır) sergilemeleri durumunda seçilmiştir. Hastaların öngörülenin %45'ine eşit veya daha yüksek bir FVC değerine ve öngörülenin %30'u ila %80'i arasında bir DLCO değerine sahip olmaları gereklidir. Hastalarda mevcut İAH tanısına uygun hastalık yönetiminin yapılmasına karşın progresyon görülmesi gereklidir.

Toplam 663 hasta, en az 52 hafta süreyle nintedanib 150 mg bid veya plasebo almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Tüm çalışma boyunca medyan nintadenib maruziyeti: 17,4 ay ve tüm çalışma boyunca ortalama nintedanib maruziyeti 15,6 aydır. Randomizasyon, merkezi okuyucular tarafından değerlendirildiği üzere HRCT fibrotik paternine göre katmanlandırılmıştır. HRCT'de usual interstisyel pnömoni (UIP) benzeri fibrotik paterni olan 412 hasta ve diğer HRCT fibrotik paternleri olan 251 hasta randomize edilmiştir. Bu araştırmada analizlere yönelik olarak tanımlanan 2 koprimer popülasyon bulunmaktadır: tüm hastalar (genel popülasyon) ve HRCT'de UIP benzeri fibrotik paterni olan hastalar. Diğer HRCT fibrotik paternleri olan hastalar ise 'tamamlayıcı' popülasyonu temsil etmiştir.

Primer sonlanım noktası, 52 haftalık dönemde zorlu vital kapasitedeki (FVC) yıllık azalma hızıdır (mL olarak). Ana sekonder sonlanım noktaları; 52. haftada King Kısa İnterstisyel Akciğer Hastalığı Anketi (K-BILD) toplam skorunda başlangıca göre elde edilen mutlak değişiklik, 52 haftalık dönemde ilk akut İAH alevlenmesine ya da ölüme kadar geçen süre ve 52 haftalık dönemde ölüme kadar geçen süre olmuştur.

Hastaların ortalama (standart sapma [SD, Min-Maks]) yaşı 65,8 (9,8, 27-87) yıl ve ortalama öngörülen FVC yüzdesi %69,0 (15,6, 42-137) olarak belirlenmiştir. Araştırmada temsil edilen gruplarda altta yatan klinik İAH tanıları; hipersensitivite pnömonisi (%26,1), otoimmün İAH'ler (%25,6), idiyopatik non-spesifik interstisyel pnömoni (%18,9), sınırlandırılamayan idiyopatik interstisyel pnömoni (%17,2) ve diğer İAH'lerdir (%12,2).

INBUILD çalışması nintedanibin özel tanı alt gruplarında yararını kanıtlamak üzere tasarlanmamış ve bu amaca göre yönlendirilmemiştir. İAH tanılarına göre ayrılmış alt gruplardaki etkisi tutarlı bulunmuştur. Nintedanib ile deneyim, çok nadir görülen progresif fibrozan İAH'ler için sınırlıdır.

FVC'deki yıllık azalma hızı
52 hafta boyunca FVC'deki yıllık azalma hızı (mL olarak), plasebo alan hastalara kıyasla, nintedanib alan hastalarda anlamlı olarak 107,0 mL azalmıştır (Tablo 8) ve bunun karşılık geldiği göreceli tedavi etkisi % 57,0'dir.

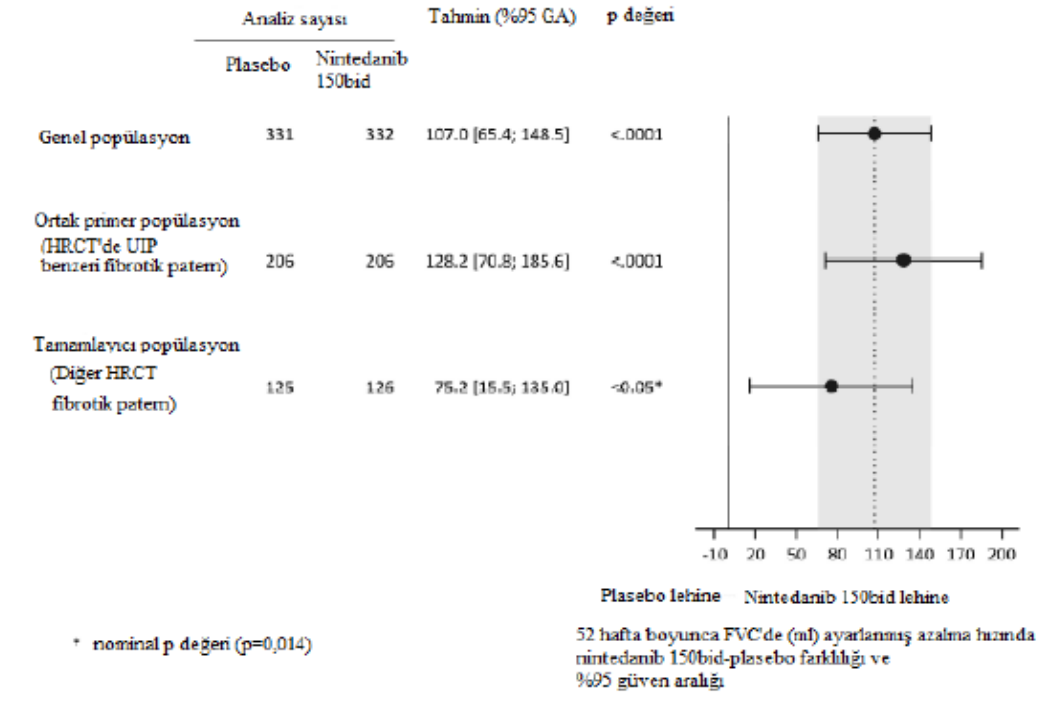
Tablo 8: 52 hafta boyunca değerlendirilen FVC'deki yıllık azalma hızı (mL)

	Plasebo	Nintedanib Günde iki kez 150 mg
Analiz edilen hasta sayısı	331	332
52 haftada azalma hızı[1] (SE)	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Plaseboya kıyasla karşılaştırma		
Fark[1]		107,0
%95 GA		(65,4, 148,5)
p değeri		<0,0001

[1]Tedaviye ilişkin sabit kategorik etkileri, HRCT paternini, zamana ve başlangıç FVC [mL] değerine ilişkin sabit sürekli etkileri içeren rastgele katsayılı regresyon modeline dayanmaktadır ve tedavi-zaman ve başlangıç-zaman etkileşimlerini içerir.

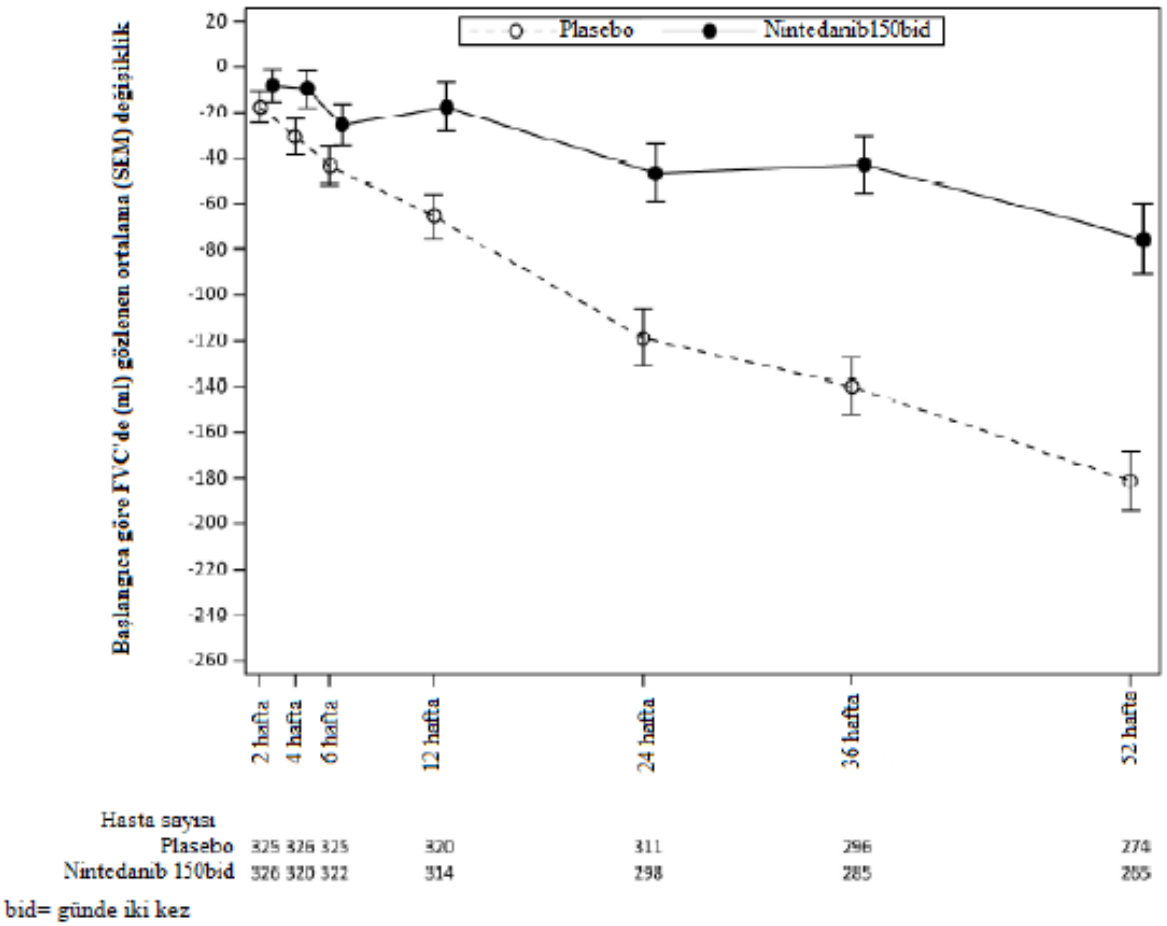
HRCT'de UIP benzeri fibrotik paterni olan hastalardan oluşan ko-primer popülasyonda benzer sonuçlar gözlemlenmiştir. Ayrıca tedavi etkisinin, diğer HRCT fibrotik paternleri olan hastalardan oluşan tamamlayıcı popülasyonda tutarlı olduğu belirlenmiştir (etkileşim p değeri 0,2268) (Şekil 2).

Şekil 2 Hasta popülasyonlarında 52 haftada FVC'deki yıllık azalma hızına (ml) ilişkin forest grafiği



FVC'deki yıllık düşüş hızının azaltılması üzerinde nintedanib etkisinin sonuçları, önceden belirlenmiş tüm duyarlılık analizlerinde doğrulanmış olup, önceden belirlenmiş etkililik alt gruplarında (örneğin, cinsiyet, yaş grubu, ırk, öngörülen başlangıç % FVC değeri ve gruplarda altta yatan asıl klinik İAH tanısı) tutarlı sonuçlar gözlemlenmiştir.
Şekil 3'te, tedavi gruplarında FVC'deki değişikliğin başlangıca göre zaman içinde değişimi gösterilmektedir.

Şekil 3 52 hafta boyunca başlangıca göre FVC'de gözlenen ortalama (SEM) değişiklik [mL]



bid= günde iki kez

Ek olarak, nintedanibin 52. haftada öngörülen % FVC değerinde başlangıca göre ayarlanmış ortalama mutlak değişim üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. Öngörülen % FVC değerinde başlangıçtan 52. haftaya kadar gözlenen ayarlanmış ortalama mutlak değişiklik plasebo grubuna (-%5,86) kıyasla nintedanib grubunda daha düşüktür (-%2,62). Tedavi grupları arasındaki ayarlanmış ortalama fark 3,24'tür (%95 GA: 2,09, 4,40, nominal p<0,0001).

FVC yanıt analizi
FVC yanıtı veren hastaların oranı (% FVC değerinde öngörülen göreceli düşüşün %5'ten daha büyük olmadığı hastalar olarak tanımlanmıştır), plasebo grubuna kıyasla nintedanib grubunda daha yüksektir. Benzer sonuçlar, % 10'luk bir eşik değeri kullanılarak yapılan analizlerde benzer sonuçlar gözlenmiştir (Tablo 9).

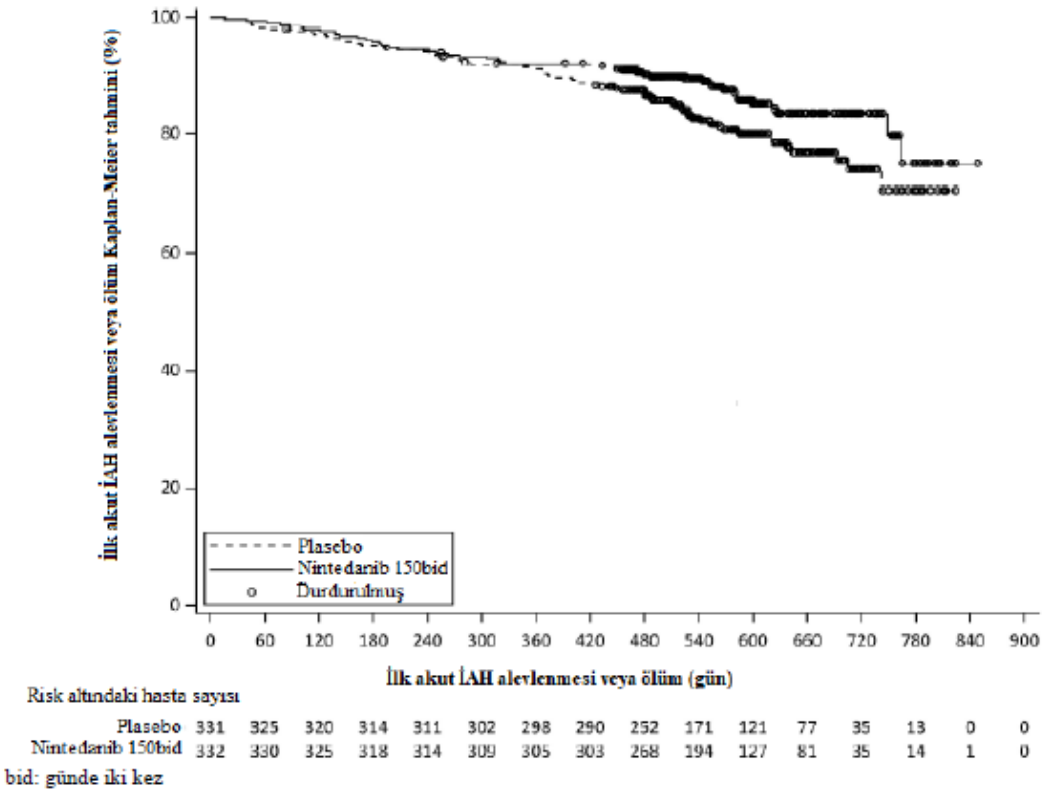
Tablo 9: INBUILD çalışmasında 52. haftada FVC yanıtı veren hastaların oranı

	Plasebo	**Nintedanib Günde iki kez 150 mg**
Analiz edilen hasta sayısı	331	332
%5 eşik		
FVC yanıtı veren hastaların oranı (%)[1]	104 (31,4)	158 (47,6)
Plaseboyla karşılaştırma		
Olasılık (odds) oranı [2]		2,01
%95GA		(1,46, 2,76)
Nominal p değeri		<0,0001
%10 eşik		
FVC yanıtı veren hastaların sayısı (%)[1]	169 (51,1)	197 (59,3)
Plaseboyla karşılaştırma		
Olasılık (odds) oranı [2]		1,42
%95GA		(1,04, 1,94)
Nominal p değeri		0,0268

[1]Yanıt veren hastalar, 52 haftada FVC değerlendirmesine ve eşik değerine bağlı olarak, öngörülen FVC (%) değerinde %5'in veya %10'un üzerinde göreceli düşüş göstermeyen hastalardır (52. haftada verileri eksik olan hastalar, yanıt vermeyen hastalar olarak değerlendirilmiştir).
[2] Sürekli ortak değişken öngörülen başlangıç % FVC değeri ile ikili ortak değişken HRCT paternini içeren lojistik regresyon modeline dayanmaktadır.

İlk akut İAH alevlenmesine ya da ölüme kadar geçen süre
Tüm klinik çalışma boyunca ilk akut İAH alevlenmesi veya ölüm bakımından en az bir olay görülen hastaların oranı, nintedanib grubunda % 13,9 ve plasebo grubunda %19,6 olarak belirlenmiştir. HR değeri 0,67'dir (%95 GA: 0,46, 0,98; nominal p=0,0387) ve bu değer, plasebo alan hastalara kıyasla nintedanib alan hastalarda ilk akut İAH alevlenmesi veya ölüm riskinde %33 oranında bir azalmayı göstermektedir (Şekil 4).

Şekil 4 Tüm araştırma genelinde ilk akut İAH alevlenmesine veya ölüme kadar geçen süreye ilişkin Kaplan-Meier grafiği



Sağkalım analizi
Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında nintedanib grubunda ölüm riski daha düşüktür. HR değeri 0,78'dir (%95 GA: 0,50, 1,21; nominal p=0,2594) ve bu değer, plasebo alan hastalara kıyasla nintedanib alan hastalarda ölüm riskinde %22 oranında bir azalmayı göstermektedir.

Progresyona (öngörülen %FVC değerinden ≥%10 mutlak düşüş) veya ölüme kadar geçen süre
INBUILD çalışmasında, progresyon (öngörülen %FVC değerinden ≥%10 mutlak düşüş) veya ölüm riski nintedanib ile tedavi edilen hastalar için azalmıştır.

Bir olay yaşayan hastaların oranı nintedanib grubunda % 40,4 ve plasebo grubunda % 54,7'tür. HR değeri 0,66'dır (%95 GA: 0,53, 0,83; p=0,0003) ve bu değer, plasebo alan hastalara kıyasla nintedanib alan hastalarda progresyon (öngörülen %FVC değerinden ≥%10 mutlak düşüş) veya ölüm riskinde %34 oranında bir azalma olduğunu göstermektedir.

Yaşam kalitesi
52. haftada K-BILD toplam skorunda başlangıca göre elde edilen ayarlanmış ortalama değişiklik, plasebo grubunda -0,79 birim ve nintedanib grubunda 0,55 birim olmuştur. Tedavi grupları arasındaki fark 1,34 birim olmuştur (%95 GA: -0,31, 2,98; nominal p=0,1115).

52. haftada Pulmoner Fibrozis İle Yaşamak (Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)) anketinde semptomları dispne alan skorunda başlangıca göre ortaya çıkan ayarlanmış ortalama mutlak değişiklik, plasebo grubundaki 7,81'e kıyasla nintedanib grubunda 4,28 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki ayarlanmış ortalama fark nintedanib lehine -3,53 olarak hesaplanmıştır (%95 GA: -6,14, -0,92; nominal p=0,0081). 52. haftada L-PF

semptomları öksürük alan skorunda başlangıca göre ortaya çıkan ayarlanmış ortalama mutlak değişiklik, plasebo grubunda 4,25'e kıyasla nintedanib grubunda -1,84 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki ayarlanmış ortalama fark nintedanib lehine -6,09 olarak hesaplanmıştır (%95 GA: -9,65, -2,53; nominal p=0,0008).

Sistemik skleroza bağlı interstisyel akciğer hastalığı (SSk-İAH)
Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir faz III çalışmada (SENSCIS) nintedanibin SSk-IAH hastalarındaki klinik etkililiği incelenmiştir. SSk-İAH tanısı için 2013 tarihli Amerikan Romatoloji Koleji/Avrupa Romatizmayla Mücadele Ligi SSk sınıflama kriterleri ve son 12 ay içerisinde çekilmiş yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) görüntüleri kullanılmıştır. Toplam 580 hasta en az 52 hafta süreyle günde iki kez 150 mg nintedanib ya da plasebo kullanacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmiştir, bu hastalardan 576'sı tedavi görmüştür. Randomizasyon katmanlarını oluşturmak için antitopoizomeraz antikor durumu (ATA) kullanılmıştır. Körlemeli tedavinin 100 haftaya kadar sürdürüldüğü vakalar olmuştur (medyan nintedanib maruziyet süresi 15,4 ay ve ortalama nintedanib maruziyeti süresi ise 14,5 ay).

Primer sonlanım noktası 52 haftalık sürede FVC'deki azalma hızıdır. Ana sekonder sonlanım noktaları modifiye Rodnan Cilt Skoru'nda (mRSS) başlangıçtan 52. haftaya kadar mutlak değişim ve Saint George Solunum Anketi (SGRQ) total skorunda başlangıçtan 52. haftaya kadar mutlak değişimdir.

Genel popülasyonda hastaların % 75,2'si kadındır ve yaş ortalaması (standart sapma [SD, min-maks]) 54 (12,2, 20-79) yıldır. Toplamda hastaların %51,9'unda diffüz kutanöz sistemik skleroz (SSk) ve % 48,1'inde sınırlı kutanöz SSk mevcuttur. Raynaud dışı bir semptomun ilk başlama tarihinden itibaren geçen ortalama (SD) süre 3,49 (1,7) yıldır. Hastaların %49'u başlangıçta stabil dozda mikofenolat (% 46,5 mikofenolat mofetil, % 1,9 mikofenolat sodyum, % 0,5 mikofenolik asit) kullanmaktadır. Başlangıçta mikofenolat kullanan ve kullanmayan hastaların güvenlilik profilleri karşılaştırılabilirdir.

FVC'de yıllık kayıp hızı
Plasebo kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, nintedanib kullanan hastaların FVC değerlerinde (mL) 52 haftalık süre boyunca kayıp hızı anlamlı olarak 41 mL azalmıştır (Tablo 10) ve bunun karşılık geldiği göreceli tedavi etkisi % 43,8'dir.

Tablo 10: 52 haftalık sürede FVC'deki (mL) yıllık kayıp hızı

	Plasebo	Nintedanib 150 mg günde iki kez
İncelenen hasta sayısı	288	287
52 haftada azalma hızı (SE)[1]	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Plasebo ile karşılaştırma		
Fark [1]		41,0
%95 GA		(2,9, 79,0)
p-değeri		< 0,05

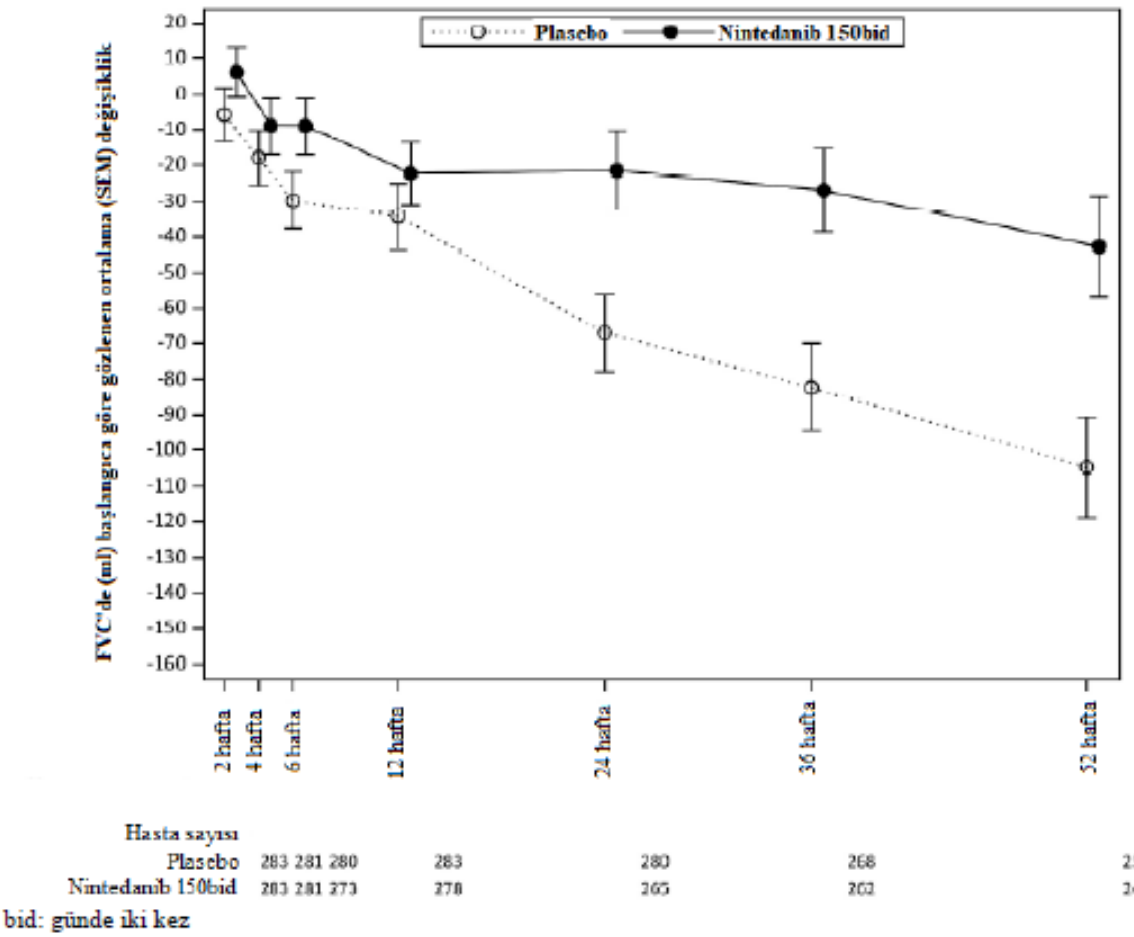
[1]Tedavi, ATA durumu, cinsiyet, zamanın sabit ve sürekli etkisi, başlangıç FVC değeri (mL), yaş, boy'un sabit kategorik etki olarak alındığı ve tedavi-zaman ve başlangıç-zaman etkileşimlerinin dahil edildiği rastgele katsayı regresyon modeline dayanmaktadır. Hastaya özgü kesişim ve zaman için rastgele etki dahil edilmiştir. Hasta-içi hatalar için, yapılandırılmamış varyans-kovaryans modeli kullanılmıştır. Kişiler arası değişkenlik için varyans-kovaryans matrisinin varyans bileşenleri kullanılmıştır.

Önceden belirlenmiş duyarlılık analizlerinde nintedanibin FVC'deki yıllık kayıp hızını azaltma etkisi benzer bulunmuş ve önceden tanımlanmış alt gruplarda (örneğin, yaş, cinsiyet ve mikofenolat kullanımına göre) heterojenite saptanmamıştır.

Ayrıca, 52. haftada akciğer fonksiyonuyla ilgili diğer sonlanım noktalarında (örneğin, 52. haftada başlangıç FVC değerine göre mutlak değişim (Şekil 5 ve Tablo 11) ve 52 haftalık sürede öngörülen FVC değerinde % olarak azalma hızı (Tablo 12)) benzer etkiler gözlenmiş olması da nintedanibin SSkİAH progresyonunu yavaşlattığı yönünde ek kanıt sağlamaktadır. Bunun dışında, mutlak FVC değerinin beklenenden>%5 azaldığı hastaların sayısı da (nintedanib grubunda %20,6, plasebo grubunda %28,5, OR=0,65, p=0,0287) nintedanib grubunda daha düşüktür. Rölatif FVC değerinde mL olarak> % 10 azalma olan hasta oranı her iki grupta karşılaştırılabilirdir (nintedanib grubunda % 16,7 ve plasebo grubunda % 18,1, OR=0.91, p=0,6842). Bu analizlerde, 52. haftadaki eksik FVC değerlerinin yerine, hastanın tedavi sırasındaki en kötü değerleri konulmuştur.

100 haftaya (SENSCIS'teki maksimum tedavi süresi) kadar sürdürülen eksploratif (araştırma amaçlı) bir analizde, nintedanibin SSk-İAH progresyonunu yavaşlatıcı etkisinin 52. haftadan sonra devam ettiğini düşündüren bulgulara ulaşılmıştır.

Şekil 5: 52 haftalık sürede FVC'de (mL) başlangıca göre ortalama (SEM) değişim



bid: günde iki kez

Tablo 11: 52. haftada FVC'de (mL) başlangıca göre mutlak değişim

	Placebo	Nintedanib 150 mg günde iki kez
İncelenen hasta sayısı	288	288
Başlangıçta ortalama (SD)	2541 (815,5)	2458,5 (735,9)
52. haftada başlangıca göre ortalama (SE) değişim[1]	-101 (13,6)	-54,6 (13,9)
Plasebo ile karşılaştırma		
Ortalama[1]		46,4
%95 GA		(8,1, 84,7)
p değeri		<0,05

[1]ATA durumu, vizit, tedavi-vizit etkileşimi, başlangıç-vizit etkileşimi, yaş, cinsiyet ve boyun sabit kategorik etki olarak dahil edildiği MMRM (Tekrarlanan Ölçümler İçin Karışık Model) modeline dayanmaktadır. Tekrarlanan ölçüm vizittir. Hasta-içi hatalar için, yapılandırılmamış varyans-kovaryans modeli kullanılmıştır. Ayarlanmış ortalama, modelde değerlendirilen tüm hastalara dayanmaktadır (yalnızca başlangıçta çalışmada bulunan ve 52. haftada ölçüm yapılan hastalara değil)

Tablo 12: 52 haftalık sürede FVC'deki yıllık kayıp hızı (beklenenin %'si)

	Placebo	Nintedanib 150 mg günde iki kez
Değerlendirilen hasta sayısı	288	287
52 haftada azalma hızı (SE)[1]	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Plasebo ile karşılaştırma		
Farklılık[1]		1,15
%95 GA		(0,09, 2,21)
p değeri		<0,05

[1]Tedavi, ATA durumu, zamanın sabit ve sürekli etkisi, başlangıç FVC değeri (beklenenin %'si) sabit kategorik etki olarak alındığı ve tedavi-zaman ve başlangıç-zaman etkileşimlerinin dahil edildiği rastgele sabitli regresyon modeline dayanmaktadır. Hastaya özgü kesişim ve zaman için rastgele etki dahil edilmiştir. Hasta-içi hatalar için, yapılandırılmamış bir varyans-kovaryans matrisi modeli kullanılmıştır. Kişiler arası değişkenlik için varyans-kovaryans matrisinin varyans bileşenleri kullanılmıştır.

52. haftada Modifiye Rodnan Cilt Skorunda (mRSS) başlangıca göre değişim
Nintedanib grubu (-2,17 (%95 GA -2,69, -1,65)) ve plasebo (-1,96 (%95 GA -2,48, -1,45)) grubunda başlangıçtan 52. haftaya kadar mRSS'deki ayarlanmış ortalama mutlak değişim karşılaştırılabilirdir. Tedavi grupları arasındaki ayarlanmış ortalama farklılık -0,21'dir (%95 GA -0,94, 0,53; p=0,5785).

52. haftada S. George Solunum Anketi (SGRQ) total skorunda başlangıca göre değişim *Nintedanib grubu (0,81 (%95 GA -0,92, 2,55)) ve plasebo grubunda (-0,88 (%95 GA -2,58, 0,82))* başlangıçtan 52. haftaya kadar SGRQ total skorundaki ortalama mutlak değişim karşılaştırılabilirdir. Tedavi grupları arasında ayarlanmış ortalama farklılık 1,69'dur (%95 GA -0,73, 4,12; p=0,1711).

Sağkalım analizi
Çalışma boyunca mortalite oranları nintedanib grubunda (n=10; % 3,5) ve plasebo grubunda (n=9; %3,1) karşılaştırılabilirdir. Çalışmanın tümü boyunca ölüme kadar geçen süre analizlerinde elde edilen HR (tehlike oranı) değeri 1,16'dır (%95 GA 0,47, 2,84; p=0,7535).

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim:
Nintedanib, tokluk koşullarında, yumuşak jelatin kapsül şeklinde, oral uygulamadan yaklaşık 2- 4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmıştır (aralık 0,5-8 saat). Sağlıklı gönüllülerde 100 mg dozun mutlak biyoyararlanımı %4,69 olmuştur (%90 GA: 3,615-6,078). Emilim ve biyoyararlanım, taşıyıcı etkiler ve belirgin ilk geçiş metabolizmasıyla azalır. Doz orantısallığı, nintedanib maruziyetinde artışla gösterilmiştir (doz aralığı 50-450 mg günde bir kez ve 150-300 mg günde iki kez). Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına, en geç, dozlamanın 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 tmaks açlıkta: 2 saat; toklukta: 3,98 saat).

Bir in vitro çalışmada, nintedanib kapsüllerinin az miktarda elma sosu veya çikolatalı puding ile 15 dakikaya kadar karıştırılmasının farmasötik kalite üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Jelatin kapsül kabuğu yumuşak gıdaya daha uzun süre maruz kaldığında su almasına bağlı olarak kapsüllerin şişmesi ve deformasyonu gözlenmiştir. Bu nedenle, kapsüllerin yumuşak yiyeceklerle hemen birlikte alınmasının klinik etkiyi değiştirmesi beklenmemektedir.

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

Nintedanibin *in vitro* olarak insan plazmasında proteinlere bağlanma oranı yüksektir.(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 yolaklarından gerçekleşir. Majör CYP bağımlı metabolit, insan emilim-dağılım-

metabolizma-atılım çalışmasında plazmada saptanamamıştır. İn vitro, CYP'ye bağımlı metabolizma yaklaşık %5'ten sorumludur, buna karşılık esterle kırılma yaklaşık %25'ten sorumludur. Nintedanib, BIBF 1202 ve BIBF 1202 glukuronid, preklinik çalışmalarda CYP enzimlerini inhibe etmemiş ve indüklememiştir. Bu nedenle, nintedanib ile CYP substratları, CYP inhibitörleri veya CYP indükleyicileri arasında etkileşme beklenmez.

Eliminasyon:
İntravenöz infüzyondan sonra toplam plazma klerensi yüksektir (CL: 1,39 mL/dk, %28,8 gCV). Değişmemiş aktif maddenin 48 saat içindeki üriner atılımı, oral uygulama sonrasında dozun yaklaşık %0,05'i (%31,5 gCV), intravenöz uygulamadan sonra dozun yaklaşık %1,4'üdür (%24,2 gCV); renal klerens 20 ml/dk (%32,6 gCV) bulunmuştur. [14C]Nintedanibin oral uygulamasından sonra, ilaçla ilişkili radyoaktivitenin majör eliminasyon yolu, fekal/safra atılımıdır (dozun %93,4'ü, %2,61 gCV). Renal atılımın toplam klerense katkısı düşüktür (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 arasındadır (% 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 Cmaks için 1,04 kat ve EAAτ 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-1 substratı olması için de geçerlidir

Hastalardaki karakteristik özellikler
Nintedanibin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı gönüllüler, IPF hastaları, progresif fenotipli diğer kronik fibrozan İAH hastaları, SSk-İAH hastaları ve kanser hastalarında benzerdir. IPF ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında (N = 1,191) yürütülen bir popülasyon farmakokinetiği (PopPK) analizinin ve tanımlayıcı araştırmaların sonuçlarına göre, nintedanibe maruziyet, cinsiyet (vücut ağırlığına göre düzeltilmiş), hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ile tahmin edilen), alkol tüketimi veya P-gp genotipinden etkilenmemiştir.

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

Yaş:
Nintedanibe maruziyet yaşla lineer olarak artmıştır. EAAτ,ss, medyan yaş olan 62 yıla göre, 45 yaşındaki bir hastada %16 azalmış ve 76 yaşındaki bir hastada ise %13 artmıştır. Analizlerde 29- 85 yaş arası kapsanmıştır. Popülasyonun yaklaşık %5'i 75 yaşın üzerindedir. Bir popülasyon farmakokinetiği modeline göre, 65 yaş altındaki hastalarla kıyaslandığında,

75 yaş ve üzeri hastalarda nintedanib maruziyetinde yaklaşık %20-25 artış gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyonda çalışma yürütülmemiştir.

Vücut ağırlığı:
Vücut ağırlığı ve nintedanibe maruziyet arasında ters bir korelasyon gözlenmiştir. EAAτ,ss, medyan kilo olan 71,5 kg ağırlığındaki bir hastaya göre, 50 kg'lık bir hastada (5. persentil) %25 artmış ve 100 kg'lık bir hastada (95. persentil) %19 azalmıştır.

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

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

Pirfenidon ile birlikte tedavi:
Özel bir farmakokinetik çalışmada, IPF hastalarında, nintedanib ile eş zamanlı pirfenidon tedavisi araştırılmıştır. Grup 1, pirfenidonun günde üç kez 801 mg'a titre edilmesinden önce ve sonra, kararlı durumda, tek doz 150 mg nintedanib almıştır (tedavi edilen hasta sayısı=20). Grup 2, günde üç kez 801 mg kararlı durum pirfenidon tedavisi almış ve eş zamanlı nintedanib tedavisinden önce ve en az 7 gün süreyle günde iki kez 150 mg nintedanib eş zamanlı uygulamasından sonra bir farmakokinetik profilleme yapılmıştır (tedavi edilen hasta sayısı=17). Grup 1'de, nintedanibin Cmaks ve EAA0-tz için uyarlanmış geometrik ortalaması oranları (güven aralığı (GA) %90) sırası ile %93 (%57- %151) ve %96 (%70- %131) olmuştur (bireyler arası karşılaştırma için n= 12). Grup 2'de, pirfenidonun Cmaks,ss ve EAAτ,ss için uyarlanmış geometrik ortalama oranları (güven aralığı (GA) %90) sırası ile %97 (% 86- % 110) ve % 95 (% 86 - % 106) olmuştur (bireyler arası karşılaştırma için n= 12).

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

Bosentan ile eşzamanlı tedavi
Özel bir farmakokinetik çalışmasında, sağlıklı gönüllülerde bosentan ile eş zamanlı nintedanib tedavisi araştırılmıştır. Katılımcılara kararlı durumda günde iki kez 125 mg bosentan ile gerçekleştirilen çok dozlu tedavi öncesinde ve sonrasında 150 mg nintedanib tek doz olarak uygulanmıştır. Nintedanibin Cmax ve EAA0-tz değerlerine ait ayarlanmış geometrik ortalama değerler (% 90 güven aralıkları (GA)) sırasıyla %103 (% 86-% 124) ve % 99 (% 91-%107) (n=13) olarak bulunmuştur; bu bulgular nintedanibin bosentan ile birlikte uygulanmasının nintedanib farmakokinetiğini değiştirmediğini göstermektedir.

Oral hormonal kontraseptiflerle eşzamanlı tedavi
Özel bir farmakokinetik çalışmada, SSc-ILD'li kadın hastalar, en az 10 gün süreyle, günde iki kez 150 mg nintedanib dozundan önce ve sonra, 30 mcg etinilestradiol ve 150 mcg levonorgestrel kombinasyonundan oluşan tek bir doz almıştır. Ayarlanmış geometrik ortalama oranlar (% 90 güven aralığı (CI)), etinilestradiol ve levonorgestrel için sırasıyla % 101 (% 90 -% 113; Cmaks) ve % 96 (% 91 -% 102; EAA0 – tz) (n = 15) olup, nintedanibin birlikte uygulanmasının etinilestradiol ve levonorgestrelin plazma maruziyeti üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Maruziyet yanıt ilişkisi
İPF ve progresif fenotipli diğer kronik fibrozan İAH hastalarının maruziyet yanıt ilişki analizleri, nintedanibin plazma maruziyeti ile ALT ve/veya AST yükselmeleri arasında zayıf bir ilişki olduğunu göstermiştir. Plazma maruziyeti her ne kadar risk belirleyici bir faktör olarak dışlanamaz ise de, uygulanan gerçek doz, herhangi bir yoğunluktaki diyare gelişme riskinin daha iyi bir öngörücüsü olabilir (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 kabul edilebilir.

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

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

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

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

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

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

Sıçanlarda, radyoaktif işaretli nintedanib ve/veya metabolitlerinin küçük miktarları süte salgılanmıştır (uygulanan dozun ≤ % 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
Trigliseridler, orta zincirli
Katı yağ
Poligliseril-3 Dioleat
Jelatin 160 (domuz kaynaklı)
Gliserol %85
Titanyum dioksit E171
Kırmızı demir oksit E172
Sarı demir oksit E172
Saf su

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC' nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, OPA/AL/PVC-AL blister ambalajda, 60 kapsül.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kapsül içeriği ile temas edilmesi halinde eller hemen bol su ile yıkanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

GENVEON İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Maslak-Sarıyer/İSTANBUL
Tel.: 0 212 376 65 00
Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

2026/377

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.10.2026
Ruhsat yenileme tarihi:--

10.KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ