ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
Nintedanib Accord 150 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
Chaque capsule molle contient une quantité d'ésilate de nintédanib équivalente à 100 mg de nintédanib
Excipient à effet notoire
Chaque capsule molle de 100 mg contient 1,2 mg de lécithine de soja.

Nintedanib Accord 150 mg capsules molles
Chaque capsule molle contient une quantité d'ésilate de nintédanib équivalente à 150 mg de nintédanib
Excipient à effet notoire
Chaque capsule molle de 150 mg contient 1,8 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle (capsule).

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
Capsule molle de gélatine, de couleur pêche, opaque et oblongue, d'environ 16 mm, portant l'inscription « JF1 » imprimée à l'encre noire, contenant une suspension de couleur jaune-vert vif à jaune pâle.

Nintedanib Accord 150 mg capsules molles
Capsule molle de gélatine, de couleur marron, opaque et oblongue, d'environ 18 mm, portant l'inscription « JF2 » imprimée à l'encre noire, contenant une suspension de couleur jaune-vert vif à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nintedanib Accord est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Nintedanib Accord est également indiqué chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif (voir rubrique 5.1).

Nintedanib Accord est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans la prise en charge des pathologies pour lesquelles Nintedanib Accord est autorisé.

Posologie

Adultes
La dose recommandée de nintédanib est de 150 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle.
La dose de 100 mg deux fois par jour est destinée uniquement aux patients qui ne tolèrent pas la dose de 150 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, le traitement sera poursuivi aux heures et doses habituelles, sans administrer de dose supplémentaire pour compenser l'oubli.
La dose maximale journalière recommandée de 300 mg ne doit pas être dépassée.

Adaptation posologique
En cas d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8), en plus des traitements symptomatiques éventuels, la dose de Nintedanib Accord peut être réduite à 100 mg 2 fois par jour ou le traitement interrompu jusqu'à ce que l'(es) effet(s)indésirable(s) ai(en)t assez diminué pour permettre de continuer le traitement. Le traitement par Nintedanib Accord peut ensuite être repris à la dose maximale recommandée (150 mg deux fois par jour chez l'adulte) ou à une dose réduite (100 mg deux fois par jour chez l'adulte). En cas d'intolérance à la dose de 100 mg deux fois par jour chez un patient adulte, le traitement par Nintedanib Accord doit être arrêté.

Si la diarrhée, les nausées et/ou les vomissements persistent malgré une prise en charge adaptée (incluant un traitement antiémétique), une réduction de la dose ou une interruption du traitement peut être nécessaire. Le traitement peut être repris à une dose réduite (100 mg deux fois par jour chez l'adulte) ou à la dose maximale recommandée (150 mg deux fois par jour chez l'adulte). En cas de diarrhée, nausées et/ou vomissements sévères persistant malgré un traitement symptomatique, le traitement par Nintedanib Accord doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

En cas d'interruption due à une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de l'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Nintedanib Accord peut être réintroduit, une fois les transaminases revenues aux valeurs initiales et ce, à une dose réduite (100 mg deux fois par jour chez l'adulte), pouvant par la suite être augmentée jusqu'à la dose maximale (150 mg deux fois par jour chez l'adulte) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

<u>Populations particulières</u>
Population pédiatrique
Le nintédanib ne doit pas être utilisé chez les enfants (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Patients âgés (≥ 65 ans)
Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés. Aucune adaptation de la posologie n'est *a priori* nécessaire chez les patients âgés. Les patients âgés de 75 ans et plus sont davantage susceptibles de nécessiter une réduction de la posologie pour diminuer les effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Insuffisance hépatique
Chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), la dose recommandée de Nintedanib Accord est de 100 mg, deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), il convient de prévoir l'interruption ou l'arrêt du traitement dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables. La sécurité et l'efficacité de Nintedanib Accord n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique classée Child-Pugh B et C. Le traitement par Nintedanib Accord n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale. Les capsules doivent être prises avec des aliments, avalées entières avec de l'eau sans être mâchées. Les capsules ne doivent pas être ouvertes ou écrasées (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Hypersensibilité au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Troubles gastro-intestinaux

Diarrhée

Dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1), la diarrhée était l'effet indésirable gastro-intestinal le plus fréquemment rapporté (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas, l'effet indésirable était d'intensité légère à modérée et apparaissait dans les 3 premiers mois de traitement.

Des cas graves de diarrhée ayant entraîné une déshydratation et des troubles électrolytiques ont été rapportés depuis la mise sur le marché. Les patients doivent être traités dès l'apparition des premiers signes par une réhydratation adaptée et des anti-diarrhéiques (par exemple : lopéramide) ; une réduction de la dose ou l'interruption du traitement peut être nécessaire. Le traitement par nintédanib peut être repris à une dose réduite ou à la dose maximale recommandée (voir rubrique 4.2 « Adaptation posologique »). En cas de diarrhée sévère persistante malgré un traitement symptomatique, le traitement par nintédanib doit être arrêté.

Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables gastro-intestinaux fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas, les nausées et les vomissements ont été rapportés d'intensité légère à modérée. Dans les essais cliniques, jusqu'à 2,1 % des patients ont arrêté le traitement par nintédanib pour nausées et jusqu'à 1,4 % des patients ont arrêté le traitement par nintédanib pour vomissements.

Si les symptômes persistent malgré une prise en charge adaptée (incluant un traitement antiémétique), une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être nécessaire. Le traitement peut être repris à une dose réduite ou à la dose maximale recommandée (voir rubrique 4.2 « Adaptation posologique »). En cas de symptômes sévères persistants, le traitement par nintédanib doit être arrêté.

Fonction hépatique

La sécurité et l'efficacité du nintédanib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Par conséquent, le traitement par nintédanib n'est pas recommandé chez ces patients (voir la rubrique 4.2). Compte tenu de l'augmentation de l'exposition systémique, le risque de survenue d'effets indésirables peut être augmenté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) doivent être traités par une dose réduite de nintédanib (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Des cas d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse ont été observés au cours du traitement par nintédanib, dont un cas d'atteinte hépatique sévère ayant entraîné le décès. La majorité des événements hépatiques survient au cours des trois premiers mois de traitement. Par conséquent, les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être mesurés avant l'initiation du traitement et au cours du premier mois de traitement par nintédanib. Les patients doivent ensuite être surveillés à intervalles réguliers pendant les deux mois de traitement suivants, puis régulièrement, par ex. à chaque visite du patient ou en fonction de l'état clinique.

Dans la majorité des cas, les augmentations des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines sanguines (PAL), gamma-glutamyl transférase (γGT), (voir rubrique 4.8) et de bilirubine étaient réversibles après réduction de la dose ou interruption du traitement. En cas d'augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT) > 3 × LSN, la dose devra être réduite ou le traitement par nintédanib interrompu. Le patient doit être étroitement surveillé. Une fois les transaminases revenues à leur valeur initiale, le traitement par nintédanib peut être repris à la dose maximale recommandée ou à une dose réduite qui pourra être augmentée par la suite à la dose maximale recommandée (voir rubrique 4.2 « Adaptation posologique »). En cas d'association à des signes cliniques ou à des symptômes d'atteinte hépatique tels qu'un ictère, le traitement par nintédanib devra être définitivement arrêté. Les autres causes possibles de l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques doivent être explorées.

Les patients adultes de faible poids corporel (< 65 kg), les patients d'origine asiatique et les femmes présentent un risque plus important d'augmentation des enzymes hépatiques. L'exposition au nintédanib augmentant de manière linéaire avec l'âge des patients, ceci peut également augmenter le risque d'augmentation des enzymes hépatiques (voir rubrique 5.2). Il est recommandé de surveiller attentivement les patients présentant ces facteurs de risque.

Fonction rénale
Des cas d'atteinte/insuffisance rénale, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés avec l'utilisation du nintédanib (voir rubrique 4.8).
Les patients doivent être surveillés pendant le traitement par nintédanib, avec une attention particulière en cas d'existence de facteurs de risque d'atteinte/insuffisance rénale. En cas d'atteinte/insuffisance rénale, une adaptation du traitement doit être envisagée (voir rubrique 4.2, Adaptation posologique).

Hémorragie
L'inhibition du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGFR) peut être associée à une augmentation du risque hémorragique.
Les patients présentant un risque connu de saignement, y compris les patients ayant une prédisposition héréditaire aux saignements ou ceux recevant un traitement anticoagulant, n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. Des saignements non-graves et graves, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché (notamment chez des patients avec ou sans traitement anticoagulant ou autres médicaments pouvant provoquer des saignements). Par conséquent, le traitement par nintédanib ne sera envisagé chez ces patients que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel de saignement.

Événements thromboemboliques artériels
Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ont été exclus des essais cliniques. Dans les essais cliniques menés chez des patients adultes, les événements thromboemboliques artériels ont été peu fréquemment rapportés (2,5 % dans le groupe nintédanib contre 0,7 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 0,9 % dans le groupe nintédanib contre 0,9 % dans le groupe placebo pour INBUILD ; 0,7 % dans le groupe nintédanib contre 0,7 % dans le groupe placebo pour SENSCIS). Dans les essais INPULSIS, le pourcentage de patients ayant présenté un infarctus du myocarde était plus élevé dans le groupe nintédanib (1,6 %) que dans le groupe placebo (0,5 %), bien que la fréquence de survenue des événements indésirables évoquant une atteinte cardiaque ischémique était du même ordre dans les groupes nintédanib et placebo. Dans l'essai INBUILD, l'infarctus du myocarde a été observé à une fréquence faible : 0,9 % dans le groupe nintédanib contre 0,9 % dans le groupe placebo. Dans l'essai SENSCIS, l'infarctus du myocarde a été rapporté à une fréquence faible dans le groupe placebo (0,7 %) et n'a pas été observé dans le groupe de patients traités par nintédanib. La prudence est requise lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire accru, notamment une coronaropathie connue. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients développant des signes ou des symptômes d'ischémie myocardique aiguë.

Anévrismes et dissections artérielles
L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration du nintédanib,

ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

Événements thromboemboliques veineux
Dans les essais cliniques, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de thrombose veineuse chez les patients traités par nintédanib. En raison du mécanisme d'action du nintédanib, les patients peuvent présenter un risque plus élevé d'événements thromboemboliques.

Perforations gastro-intestinales et colite ischémique
Dans les essais cliniques menés chez des patients adultes, la fréquence des patients présentant une perforation allait jusqu'à 0,3 % dans les deux groupes de traitement. Néanmoins, compte tenu du mécanisme d'action du nintédanib, il existe un risque accru de perforations gastro-intestinales. Des cas de perforations gastro-intestinales et des cas de colite ischémique, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. La prudence est requise lors du traitement de patients ayant précédemment subi une intervention chirurgicale abdominale, chez ceux ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, de diverticulose ou chez les patients recevant de façon concomitante des corticostéroïdes ou des AINS. Le traitement par nintédanib ne sera débuté qu'après un minimum de 4 semaines après une chirurgie abdominale. En cas de perforation gastro-intestinale ou de colite ischémique, le traitement par nintédanib doit être arrêté définitivement. Dans des cas exceptionnels, le traitement par nintédanib peut être repris après guérison complète de la colite ischémique ainsi qu'une surveillance attentive de l'état du patient et une évaluation des autres facteurs de risque.

Protéinurie d'ordre néphrotique et microangiopathie thrombotique
Très peu de cas de protéinuries néphrotiques, avec ou sans atteinte de la fonction rénale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. L'histologie était, dans certains cas particuliers, compatible avec une microangiopathie glomérulaire avec ou sans thrombus rénaux. Les symptômes étaient réversibles après l'arrêt du traitement par nintédanib, avec une protéinurie résiduelle dans certains cas. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent des signes ou des symptômes de syndrome néphrotique.

Les inhibiteurs de la voie du VEGF ont été associés à des microangiopathies thrombotiques (MAT), dont très peu de cas ont été rapportés avec le nintédanib. Si des signes biologiques ou cliniques de MAT surviennent chez un patient recevant du nintédanib, le traitement par nintédanib doit être arrêté et une évaluation approfondie de la MAT doit être réalisée.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés depuis la mise sur le marché.
Le SEPR est un trouble neurologique (confirmé par un examen d'imagerie par résonance magnétique) pouvant se manifester par une céphalée, une hypertension, des troubles visuels, des convulsions, une léthargie, une confusion et d'autres troubles visuels et neurologiques, et pouvant être mortel. Des cas de SEPR ont été rapportés avec d'autres inhibiteurs du VEGF.
En cas de suspicion de SEPR, le traitement par le nintédanib doit être interrompu. Il n'existe aucune donnée concernant la réintroduction du traitement par le nintédanib chez les patients ayant des antécédents de SEPR, et cette décision doit reposer sur les recommandations du médecin.

Hypertension artérielle
L'administration de nintédanib peut augmenter la pression artérielle. La pression artérielle systémique doit être mesurée à intervalles réguliers et en fonction de l'état clinique.

Hypertension pulmonaire
Les données relatives à l'utilisation de nintédanib chez des patients présentant une hypertension pulmonaire sont limitées. Les patients qui présentaient une hypertension pulmonaire significative (index cardiaque $\leq$ 2 L/min/m², ou administration parentérale d'époprosténol/tréprostinil ou insuffisance cardiaque droite significative) ont été exclus des essais INBUILD et SENSCIS.

Le nintédanib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypertension pulmonaire sévère. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant une hypertension pulmonaire légère à modérée.

Troubles de la cicatrisation des plaies
Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence de troubles de la cicatrisation des plaies dans les essais cliniques. Néanmoins, compte tenu de son mécanisme d'action, le nintédanib peut altérer la cicatrisation des plaies. Aucune étude spécifique concernant l'effet du nintédanib sur la cicatrisation des plaies n'est disponible. Par conséquent, l'initiation ou la reprise d'un traitement par nintédanib après une intervention chirurgicale ne doit être envisagée que lorsque la cicatrisation des plaies est jugée cliniquement satisfaisante.

Administration concomitante de pirfénidone
L'administration concomitante de nintédanib et de pirfénidone a été évaluée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans une étude spécifique de pharmacocinétique. Cette étude n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique significative entre le nintédanib et la pirfénidone lorsqu'ils sont administrés en association (voir rubrique 5.2). Les profils de sécurité des deux médicaments étant similaires, un effet additif est attendu sur le risque de survenue d'effets indésirables, comprenant les troubles gastro-intestinaux et hépatiques. Le rapport bénéfice/risque d'un traitement concomitant avec la pirfénidone n'a pas été établi.

Effet sur l'intervalle QT
Il n'a pas été mis en évidence d'allongement de l'intervalle QT avec nintédanib au cours des essais cliniques (voir rubrique 5.1). Certains autres inhibiteurs de la tyrosine kinase étant connus pour exercer un effet sur l'intervalle QT, le nintédanib doit être administré avec prudence chez les patients à risque d'allongement du QTc.

Réaction allergique
Les produits alimentaires à base de soja sont connus pour causer des réactions allergiques qui peuvent être des réactions anaphylactiques sévères chez les personnes allergiques au soja. Le risque de réactions allergiques sévères au soja est augmenté chez les patients présentant une allergie connue aux protéines d'arachide.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

P-glycoprotéine (P-gp)
Le nintédanib est un substrat de la P-gp (voir rubrique 5.2). Dans une étude spécifique d'interaction médicamenteuse, l'administration concomitante du kétoconazole, un puissant inhibiteur de la P-gp, a augmenté l'exposition au nintédanib d'un facteur 1,61 pour l'aire sous la courbe (ASC) et 1,83 pour la C_{max}. Dans une étude d'interaction médicamenteuse l'administration concomitante de rifampicine, un puissant inducteur de la P-gp, a conduit à une diminution de l'exposition au nintédanib de 50,3 % pour l'ASC et de 60,3 % pour la C_{max} comparativement à l'administration du nintédanib seul. Par conséquent, la prudence est requise en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp (par exemple : le kétoconazole, l'érythromycine ou la cyclosporine) en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au nintédanib. Dans ce cas, la tolérance des patients au nintédanib doit être étroitement surveillée. La survenue d'effets indésirables peut nécessiter l'interruption du traitement par nintédanib, une réduction de dose ou l'arrêt définitif du traitement par nintédanib (voir rubrique 4.2).

Les inducteurs puissants de la P-gp (par ex. la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis) peuvent diminuer l'exposition systémique au nintédanib. Il convient d'utiliser une alternative médicamenteuse avec un médicament dénué d'effet inducteur de la P-gp.

Enzymes du cytochrome (CYP)
Le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir les voies des CYP que dans une faible mesure. Le nintédanib et ses métabolites, les dérivés glucuronidés BIBF 1202 et le BIBF 1202, n'ont pas eu d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes des CYP dans les études précliniques (voir

rubrique 5.2). Le risque d'interactions médicamenteuses par effet sur la voie des CYP est donc considéré comme faible.

Administration concomitante avec d'autres médicaments
L'administration concomitante de nintédanib et de contraceptifs hormonaux par voie orale n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux de façon significative (voir rubrique 5.2).

L'administration concomitante de nintédanib et de bosentan n'a pas modifié la pharmacocinétique du nintédanib (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception
Le nintédanib peut avoir des effets délétères sur le fœtus humain (voir rubrique 5.3). Les femmes en âge de procréer doivent être informées que la grossesse doit être évitée pendant le traitement par nintédanib et que des méthodes de contraception hautement efficaces doivent être utilisées à l'initiation, au cours du traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière prise de nintédanib. Le nintédanib n'a pas d'effet significatif sur la concentration plasmatique de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (voir rubrique 5.2). L'efficacité des contraceptifs hormonaux par voie orale peut être diminuée en cas de vomissements et/ou de diarrhée ou d'autres troubles modifiant l'absorption digestive. Il doit être recommandé aux femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux par voie orale et qui présentent ces troubles, d'utiliser une autre méthode de contraception hautement efficace.

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du nintédanib chez la femme enceinte, mais les études précliniques effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du nintédanib sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque d'effets délétères sur le fœtus humain n'est pas exclu. Par conséquent, le nintédanib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3) et un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement par nintédanib et pendant le traitement si nécessaire.

Les patientes susceptibles de procréer devront informer leur médecin ou leur pharmacien si elles débutent une grossesse lors du traitement par nintédanib.

Si une grossesse débute en cours de traitement par nintédanib, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être informée du risque éventuel encouru pour le fœtus.

Allaitement
Il n'existe pas de données sur le passage du nintédanib et de ses métabolites dans le lait maternel humain.
Les études précliniques ont mis en évidence l'excrétion de petites quantités de nintédanib et de ses métabolites (≤ 0,5 % de la dose administrée) dans le lait des rates allaitantes. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il est recommandé de ne pas allaiter au cours du traitement par nintédanib.

Fertilité
Les études précliniques conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité des mâles traités par nintédanib (voir rubrique 5.3). Les études de toxicité subchronique et chronique chez le rat, n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité des femelles à un niveau d'exposition systémique comparable à celui obtenu à la dose maximale recommandée chez l'homme de 150 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nintedanib Accord a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'avertir les patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines durant le traitement par Nintedanib Accord.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Dans les essais cliniques et depuis la mise sur le marché, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation du nintédanib incluaient la diarrhée, les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales, la baisse d'appétit, la perte de poids et l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques.

Pour la conduite à tenir en cas de survenue de certains effets indésirables, voir rubrique 4.4.

Tableau résumé des effets indésirables
Le tableau 1 résume les effets indésirables par classes de systèmes d'organes MedDRA (SOC) et par catégorie de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

Fréquence			
Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	**Fibrose pulmonaire idiopathique**	**Autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif**	**Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique**
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Baisse d'appétit	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Déshydratation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques			
Infarctus du myocarde	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires			
Saignement (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypertension artérielle	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Anévrismes et dissections artérielles	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Nausées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleurs abdominales	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Vomissements	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancréatite	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Colite	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires			
Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Augmentation de l'alanine	Fréquent	Très fréquent	Fréquent

Fréquence			
Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	**Fibrose pulmonaire idiopathique**	**Autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif**	**Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique**
aminotransférase (ALAT)			
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la gamma glutamyl transférase (γGT)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires			
Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Peu fréquent
Protéinurie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux			
Céphalée	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables

Diarrhée
Dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1), la diarrhée était l'événement gastro-intestinal le plus fréquemment rapporté. Dans la plupart des cas, l'évènement était d'intensité légère à modérée. La diarrhée est apparue au cours des trois premiers mois de traitement chez plus des deux tiers des patients. Chez la plupart des patients, un traitement antidiarrhéique a été instauré avec une réduction de la dose ou une interruption du traitement (voir rubrique 4.4). Une synthèse des événements diarrhéiques rapportés dans les essais cliniques est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Diarrhée dans les essais cliniques sur 52 semaines

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintédanib	Placebo	Nintédanib	Placebo	Nintédanib
Diarrhée	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Diarrhée sévère	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarrhée ayant entraîné une réduction de la dose de nintédanib	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarrhée ayant entraîné l'arrêt du nintédanib	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Augmentation des enzymes hépatiques
Dans les essais INPULSIS, des augmentations des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4) ont été rapportées chez respectivement 13,6 % des patients traités par nintédanib contre 2,6 % des patients ayant reçu le placebo. Dans l'essai INBUILD, des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez respectivement 22,6 % des patients traités par nintédanib contre 5,7 % des patients ayant reçu le placebo. Dans l'essai SENSCIS, des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez respectivement 13,2 % des patients traités par nintédanib contre 3,1 % des patients ayant reçu le placebo. L'augmentation des enzymes hépatiques était réversible et n'était pas associée à des signes cliniques d'atteinte hépatique.
Pour plus d'informations sur les populations particulières, les mesures recommandées et les adaptations posologiques en cas de diarrhée et d'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, voir également les rubriques 4.4 et 4.2.

Saignements
Dans les essais cliniques, la fréquence des patients ayant présenté des saignements était légèrement supérieure chez les patients traités par nintédanib ou comparable entre les groupes de traitement (10,3 % dans le groupe nintédanib contre 7,8 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 11,1 % dans le groupe nintédanib contre 12,7 % dans le groupe placebo pour INBUILD ; 11,1 % dans le groupe nintédanib contre 8,3 % dans le groupe placebo pour SENSCIS). L'épistaxis non grave était l'évènement de type saignement le plus fréquemment rapporté. Les saignements graves ont été rapportés avec des fréquences faibles dans les deux groupes de traitement (1,3 % dans le groupe nintédanib contre 1,4 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 0,9 % dans le groupe nintédanib contre 1,5 % dans le groupe placebo pour INBUILD ; 1,4 % dans le groupe nintédanib contre 0,7 % dans le groupe placebo pour SENSCIS).
Les saignements rapportés depuis la mise sur le marché concernent, sans s'y limiter, le tractus gastro-intestinal, l'appareil respiratoire et le système nerveux central ; les saignements du tractus gastro-intestinal étaient les plus fréquents (voir rubrique 4.4).

Protéinurie
Dans les essais cliniques, la fréquence des patients ayant présenté une protéinurie était faible et comparable entre les groupes de traitement (0,8 % dans le groupe nintédanib contre 0,5 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 1,5 % dans le groupe nintédanib contre 1,8 % dans le groupe placebo pour INBUILD ; 1,0 % dans le groupe nintédanib contre 0,0 % dans le groupe placebo pour SENSCIS). Aucun syndrome néphrotique n'a été rapporté dans les essais cliniques. Très peu de cas de protéinuries d'ordre néphrotique, avec ou sans atteinte de la fonction rénale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. L'histologie était, dans certains cas, compatible avec une microangiopathie glomérulaire avec ou sans thrombus rénaux. Les symptômes étaient réversibles après l'arrêt du traitement par nintédanib, avec une protéinurie résiduelle dans certains cas. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent des signes ou des symptômes de syndrome néphrotique (voir rubrique 4.4).

<u>Population pédiatrique</u>
Les données de sécurité du nintédanib chez les patients pédiatriques sont limitées.
Au total, 39 patients âgés de 6 à 17 ans ont été traités dans le cadre d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, d'une durée de 24 semaines, puis ont reçu un traitement en ouvert par nintédanib pendant une durée variable (voir rubrique 5.1). Conformément au profil de sécurité observé chez des patients adultes présentant une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques progressives ou une PID-SSc, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le nintédanib durant la phase contrôlée contre placebo étaient : diarrhée (38,5 %), vomissements (26,9 %), nausées (19,2 %), douleurs abdominales (19,2 %) et céphalées (11,5 %).

Les troubles hépatobiliaires rapportés avec le nintédanib durant la phase contrôlée contre placebo étaient l'atteinte hépatique (3,8 %) et l'élévation des paramètres biologiques hépatiques (3,8 %). Les données étant limitées, il n'est pas certain que le risque d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse soit similaire chez les enfants et chez les adultes (voir rubrique 4.4).

Compte tenu des observations précliniques, le développement osseux et dentaire ainsi que la croissance ont été surveillés durant l'essai clinique pédiatrique en tant que risques potentiels (voir rubrique 5.3). L'impact potentiel sur la croissance et le développement dentaire est inconnu (voir rubrique 5.1).

Les données de sécurité à long terme dans la population pédiatrique ne sont pas disponibles. Il existe des incertitudes quant à l'impact potentiel sur la croissance, le développement dentaire et la puberté et quant au risque d'atteinte hépatique.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique du nintédanib. Un surdosage a été rapporté chez deux patients ayant reçu un maximum de 600 mg deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à 8 jours au cours des études cliniques en oncologie. Les effets indésirables observés correspondaient au profil de sécurité connu du nintédanib : augmentation des enzymes hépatiques et symptômes gastro-intestinaux. Ces effets indésirables se sont résorbés après arrêt du traitement. Dans les essais INPULSIS, un patient a été exposé accidentellement à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours. Un événement indésirable sans gravité (rhinopharyngite) est survenu et a guéri au cours de la période d'administration de la dose incorrecte, sans apparition d'autres événements signalés. En cas de surdosage, le traitement par nintédanib doit être interrompu et un traitement symptomatique adapté doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, code ATC : L01EX09

Mécanisme d'action
Le nintédanib est une molécule de faible poids moléculaire exerçant un effet inhibiteur sur des tyrosine kinases : au niveau des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) α et β, des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) 1-3 et des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) 1-3. En outre, le nintédanib inhibe les kinases Lck (lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn), Src (proto-oncogène tyrosine-protein kinase src) et CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor). Le nintédanib se fixe de manière compétitive au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) de ces kinases et bloque ainsi les cascades de signalisation intracellulaire, pour lesquelles il a été démontré qu'elles interviennent dans la pathogenèse du remodelage du tissu fibrotique dans les pneumopathies interstitielles.

Effets pharmacodynamiques
Les études *in vitro* menées sur des cellules humaines ont montré que le nintédanib inhibe des processus que l'on suppose impliqués dans l'initiation de la pathogenèse fibrotique, la libération de médiateurs profibrotiques par les cellules monocytaires du sang périphérique et la polarisation des macrophages en macrophages activés. Il a été démontré que le nintédanib inhibe des processus fondamentaux de la fibrose, la prolifération et la migration des fibroblastes ainsi que leur transformation en myofibroblastes actifs, et la sécrétion de matrice extracellulaire. Lors des études menées sur divers modèles animaux de fibrose pulmonaire idiopathique, de sclérodermie systémique/pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique, de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la polyarthrite rhumatoïde et d'autres types de fibrose, le nintédanib a

montré une activité anti-inflammatoire et antifibrotique au niveau des poumons, de la peau, du cœur, des reins et du foie. Le nintédanib présente également une activité vasculaire. Il réduit l'apoptose des cellules endothéliales microvasculaires dermiques et atténue le remodelage vasculaire pulmonaire en réduisant la prolifération des cellules des muscles lisses vasculaires, l'épaisseur de la paroi des vaisseaux pulmonaires et le pourcentage de vaisseaux pulmonaires obstrués.

Efficacité et sécurité cliniques

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

L'efficacité clinique du nintédanib a été étudiée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans deux études de phase III de schéma identique, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (INPULSIS-1 (1199.32) et INPULSIS-2 (1199.34)). Les patients, qui présentaient une CVF < 50 % de la valeur prédite ou une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, corrigée selon l'hémoglobine) < 30 % de la valeur prédite, n'ont pas été inclus dans les essais. Les patients ont été randomisés selon un rapport 3:2 pour recevoir un traitement par nintédanib 150 mg ou par placebo deux fois par jour pendant 52 semaines.

Le critère de jugement principal était le taux annuel de déclin de la capacité vitale forcée (CVF). Les critères de jugement secondaires étaient la variation du score total du questionnaire Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à 52 semaines par rapport à la valeur initiale et le délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Taux annuel de déclin de la CVF
Le taux annuel de déclin de la CVF (en mL) était significativement diminué chez les patients recevant le nintédanib par rapport aux patients recevant le placebo. L'effet du traitement était concordant entre les deux essais. Voir le tableau 3 pour les résultats individuels et groupés des études.

Tableau 3 : Taux annuel de déclin de la CVF (mL) pour les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

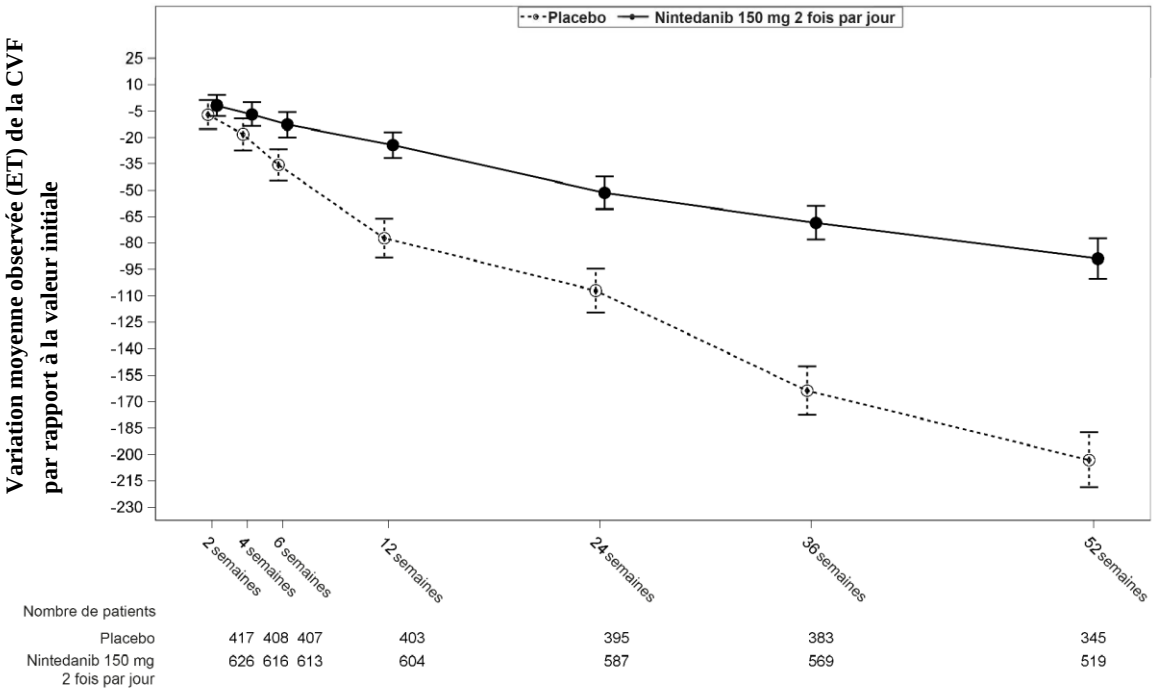
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	204	309	219	329	423	638
Taux[1] (ET) de déclin sur 52 semaines	−239,9 (18,71)	−114,7 (15,33)	−207,3 (19,31)	−113,6 (15,73)	−223,5 (13,45)	−113,6 (10,98)
Comparaison vs placebo						
Différence[1]		125,3		93,7		109,9
IC 95 %		(77,7 ; 172,8)		(44,8 ; 142,7)		(75,9 ; 144,0)
Valeur p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

[1] Estimé sur la base d'un modèle de régression à cœfficient aléatoire. ET = Erreur Type
IC : intervalle de confiance

Dans une analyse de sensibilité ayant imputé les données manquantes à la 52ème semaine par la valeur du déclin de la CVF mesuré dans le groupe placebo, la différence ajustée du taux annuel de déclin entre le nintédanib et le placebo était de 113,9 mL/an (IC 95 % 69,2 ; 158,5) dans INPULSIS-1 et de 83,3 mL/an (IC 95 % 37,6 ; 129,0) dans INPULSIS-2.

Voir la figure 1 pour l'évolution dans le temps de la CVF par rapport aux valeurs initiales au cours du temps pour les deux groupes de traitement, à partir des données issues de l'analyse groupée des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2.

Figure 1 : Variation moyenne observée (ET) de la CVF par rapport à la valeur initiale (mL) dans le temps, données groupées des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2



Analyse des répondeurs en termes de CVF

Dans les deux essais INPULSIS, la proportion de répondeurs en termes de CVF, définis comme les patients présentant un déclin absolu de la CVF (exprimée en % de la valeur prédite) ne dépassant pas 5 % (seuil indicateur d'un risque accru de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique), était significativement plus élevée dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo. Des résultats similaires ont été observés dans des analyses utilisant un seuil plus conservateur de 10 %. Voir le tableau 4 pour les résultats individuels et groupés à partir des deux études.

Tableau 4 : Proportion de répondeurs en termes de CVF à 52 semaines pour les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	204	309	219	329	423	638
Seuil de 5 %						
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF[1]	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparaison vs placebo						
Odds ratio		1,85		1,79		1,84
IC 95 %		(1,28 ; 2,66)		(1,26 ; 2,55)		(1,43 ; 2,36)
Valeur p[2]		0,0010		0,0011		< 0,0001
Seuil de 10 %						
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF[1]	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparaison vs placebo						
Odds ratio		1,91		1,29		1,58
IC 95 %		(1,32 ; 2,79)		(0,89 ; 1,86)		(1,21 ; 2,05)
Valeur p[2]		0,0007		0,1833		0,0007

[1] Les patients répondeurs sont ceux qui n'ont pas de déclin absolu supérieur à 5 % ou supérieur à 10 % de la CVF (exprimé en % de la valeur prédite), selon le seuil, et avec une évaluation de la CVF à 52 semaines.
[2] Basé sur une régression logistique.

Délai jusqu'à progression (≥ 10 % de déclin absolu de la CVF ou décès)
Dans les deux essais INPULSIS, le risque de progression de la maladie était réduit de manière statistiquement significative chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo. Dans l'analyse groupée, le risque relatif (hazard ratio) était de 0,60, indiquant une réduction de 40 % du risque de progression de la maladie chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo.

Tableau 5 : Fréquence de patients avec un déclin de la CVF ≥ 10 % ou patients décédés au cours des 52 semaines et délai jusqu'à progression de la maladie dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329	423	638
Patients avec événements, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparaison vs placebo[1]						
Valeur p[2]		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio[3]		0,53		0,67		0,60
IC 95 %		(0,39 ; 0,72)		(0,51 ; 0,89)		(0,49 ; 0,74)

[1] À partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines ± 7 jours).
[2] Test du log-rank.
[3] Modèle de régression de Cox.

Variation du score total SGRQ à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion :

Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, le score SGRQ à l'inclusion était de 39,51 dans le groupe nintédanib et de 39,58 dans le groupe placebo. La variation moyenne de SGRQ estimée à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion était plus faible dans le groupe nintédanib (3,53) que dans le groupe placebo (4,96), avec une différence entre les groupes de traitement de -1,43 (IC 95 % : -3,09 ; 0,23 ; p = 0,0923). D'une manière générale, l'effet du nintédanib sur la qualité de vie liée à la santé telle que mesurée par le score total SGRQ est modeste, indiquant moins d'aggravation qu'avec le placebo.

Délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique
Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, un risque numériquement inférieur de survenue de la première exacerbation aiguë a été observé chez les patients recevant le nintédanib par rapport au placebo. Voir le tableau 6 pour les résultats individuels et groupés des deux études.

Tableau 6 : Fréquence de patients présentant au moins une exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines et délai de survenue de la première exacerbation évalué à partir des événements rapportés par l'investigateur dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329	423	638
Patients avec événements, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparaison vs placebo[1]						
Valeur p[2]		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio[3]		1,15		0,38		0,64
IC 95 %		(0,54 ; 2,42)		(0,19 ; 0,77)		(0,39 ; 1,05)

[1] À partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines ± 7 jours).
[2] Test du log-rank.
[3] Modèle de régression de Cox.

Dans une analyse de sensibilité préspécifiée, la fréquence de patients présentant au moins 1 exacerbation de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines était plus faible dans le groupe nintédanib (1,9 % des patients) que dans le groupe placebo (5,7 % des patients). Le risque relatif (hazard ratio) de survenue des exacerbations estimée à partir des données groupées des 2 essais était de 0,32 (IC à 95 % 0,16 ; 0,65 ; p = 0,0010).

Analyse de la survie
Dans l'analyse groupée prédéfinie des données de survie issues des essais INPULSIS, le taux de mortalité globale au cours des 52 semaines était inférieur dans le groupe nintédanib (5,5 %) comparativement au groupe placebo (7,8 %). L'analyse du délai de survenue du décès a conduit à un risque relatif (hazard ratio) de 0,70 (IC à 95 % 0,43 ; 1,12 ; p = 0,1399). Les résultats de tous les critères de jugement liés à la survie (tels que la mortalité pendant le traitement et la mortalité de cause respiratoire) ont montré de la même façon une différence numérique en faveur du nintédanib.

Tableau 7 : Mortalité toutes causes confondues sur 52 semaines dans les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois

		par jour		par jour		par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329	423	638
Patients avec événementsN (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparaison vs placebo[1]						
Valeur p[2]		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard ratio[3]		0,63		0,74		0,70
IC 95 %		(0,29 ; 1,36)		(0,40 ; 1,35)		(0,43 ; 1,12)

[1] À partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines + 7 jours de marge).
[2] Test du log-rank.
[3] Modèle de régression de Cox.

Traitement à long terme par Nintédanib chez des patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique (INPULSIS-ON)
Un essai d'extension conduit en ouvert a évalué le nintédanib chez 734 patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Les patients ayant terminé la période de traitement de 52 semaines dans le cadre d'un des essais INPULSIS ont reçu un traitement par nintédanib en ouvert dans l'essai d'extension INPULSIS-ON. La durée médiane d'exposition chez les patients traités par nintédanib dans les essais INPULSIS et INPULSIS-ON était de 44,7 mois (valeurs extrêmes : 11,9 – 68,3). Les critères d'efficacité exploratoires comprenaient le taux annuel de déclin de la CVF évalué sur 192 semaines. Celui-ci était de -135,1 (5,8) mL/an chez l'ensemble des patients traités, ce qui était cohérent avec le taux annuel de déclin de la CVF observé chez les patients traités par nintédanib dans les essais de phase III INPULSIS (-113,6 mL/an). Les événements indésirables observés avec le nintédanib dans l'essai INPULSIS-ON étaient cohérents avec ceux observés dans les essais de phase III INPULSIS.

Patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique avec atteinte avancée de la fonction pulmonaire (INSTAGE)
INSTAGE était un essai international, multicentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles mené chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique présentant une atteinte avancée de la fonction pulmonaire (DLCO ≤ 35 % de la valeur prédite) pendant 24 semaines. Cent trente-six patients ont été traités par nintédanib en monothérapie. L'analyse du critère de jugement principal a mis en évidence une réduction du score total du questionnaire Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) de 0,77 unité à la semaine 12, sur la base d'une variation moyenne ajustée par rapport à la valeur à l'inclusion. Une comparaison *post hoc* a mis en évidence chez ces patients un déclin de la CVF comparable à celui observé chez les patients des essais de phase III INPULSIS traités par nintédanib qui étaient à un stade moins avancé de la maladie.
Le profil de sécurité et de tolérance du nintédanib chez les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique avec atteinte avancée de la fonction pulmonaire était comparable à celui observé lors des essais INPULSIS de phase III.

Données complémentaires issues de l'étude de phase IV INJOURNEY associant le nintédanib 150 mg deux fois par jour et la pirfénidone
L'administration concomitante de nintédanib et de pirfénidone a été étudiée au cours d'un essai exploratoire, en ouvert, randomisé. L'administration de 150 mg de nintédanib deux fois par jour associé à la pirfénidone (augmentation progressive de dose jusqu'à 801 mg trois fois par jour) était comparée à l'administration de nintédanib 150 mg deux fois par jour seul chez un total de 105 patients randomisés pendant 12 semaines. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant des évènements indésirables gastro-intestinaux entre le début de l'essai et la semaine 12. Les évènements gastro-intestinaux étaient fréquents et correspondaient au profil de sécurité connu de chaque composant. La diarrhée, les nausées et les vomissements étaient les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'ajout de pirfénidone au nintédanib comparativement au traitement par nintédanib seul.

Les variations moyennes absolues (ET) de la CVF à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales étaient de -13,3 (17,4) mL chez les patients traités par nintédanib avec ajout de pirfénidone (n = 48), comparé à -40,9 (31,4) mL chez les patients traités par nintédanib seul (n = 44).

Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif

L'efficacité clinique du nintédanib a été étudiée chez des patients atteints d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype dans le cadre d'un essai de phase III randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo (INBUILD). Les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique ont été exclus. Les patients ayant un diagnostic clinique de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante chronique étaient sélectionnés s'ils présentaient une fibrose significative (plus de 10 % de lésions fibrotiques) à la tomodensitométrie à haute résolution (TDM-HR) ainsi que des signes cliniques de progression (définie comme un déclin de la CVF ≥ 10 %, un déclin de la CVF ≥ 5 % et < 10 % avec aggravation des symptômes ou à l'imagerie, ou une aggravation des symptômes et une aggravation à l'imagerie, au cours des 24 mois précédant la sélection). Les patients devaient présenter une CVF ≥ 45 % de la valeur prédite et une DLCO comprise entre 30 % et < 80 % de la valeur prédite. Les patients devaient avoir présenté une progression malgré une prise en charge appropriée en pratique clinique de leur pneumopathie interstitielle diffuse.

Au total, 663 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le nintédanib 150 mg deux fois par jour ou le placebo pendant au moins 52 semaines. L'exposition médiane au nintédanib sur toute la durée de l'essai était de 17,4 mois, et l'exposition moyenne sur toute la durée de l'essai était de 15,6 mois. La randomisation était stratifiée sur l'aspect de la fibrose sur les images de la tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) évaluée par lecture centralisée. 412 patients avec un aspect de fibrose de type pneumopathie interstitielle commune (PIC) à la TDM-HR, et 251 patients avec d'autres aspects de fibroses à la TDM-HR ont été randomisés. Deux populations d'analyse principale ont été définies pour cet essai : l'ensemble des patients (la population globale) et les patients avec un aspect de fibrose de type PIC à la TDM-HR. Les patients avec d'autres aspects de fibrose à la TDM-HR constituaient la population dite « complémentaire ».

Le critère de jugement principal était le taux annuel de déclin de la CVF (en mL) sur 52 semaines. Les principaux critères secondaires étaient la variation absolue du score total au questionnaire King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale, le délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou du décès sur 52 semaines, et le délai de survenue du décès sur 52 semaines.

L'âge moyen des patients (déviation standard [DS, min-max]) était de 65,8 ans (9,8 ; 27-87), et la CVF moyenne en % de la valeur prédite était de 69,0 % (15,6 ; 42-137). Les diagnostics cliniques sous-jacents de pneumopathie interstitielle diffuse dans les groupes représentés dans l'essai étaient : pneumopathie d'hypersensibilité (26,1 %), pneumopathies interstitielles diffuses auto-immunes (25,6 %), pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (18,9 %), pneumopathie interstitielle idiopathique inclassable (17,2 %) et autres pneumopathies interstitielles diffuses (12,2 %).

L'essai INBUILD n'était pas conçu ni doté d'une puissance suffisante pour apporter la preuve d'un bénéfice du nintédanib dans les sous-groupes de diagnostics spécifiques. Les effets observés étaient homogènes dans les sous-groupes en fonction des diagnostics de pneumopathie interstitielle diffuse. Les données d'utilisation du nintédanib pour le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes progressives très rares sont limitées.

Taux annuel de déclin de la CVF
Le taux annuel de déclin de la CVF (en mL) sur 52 semaines était significativement diminué de 107,0 mL chez les patients recevant le nintédanib par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 8), ce qui correspond à un effet relatif du traitement de 57,0 %.

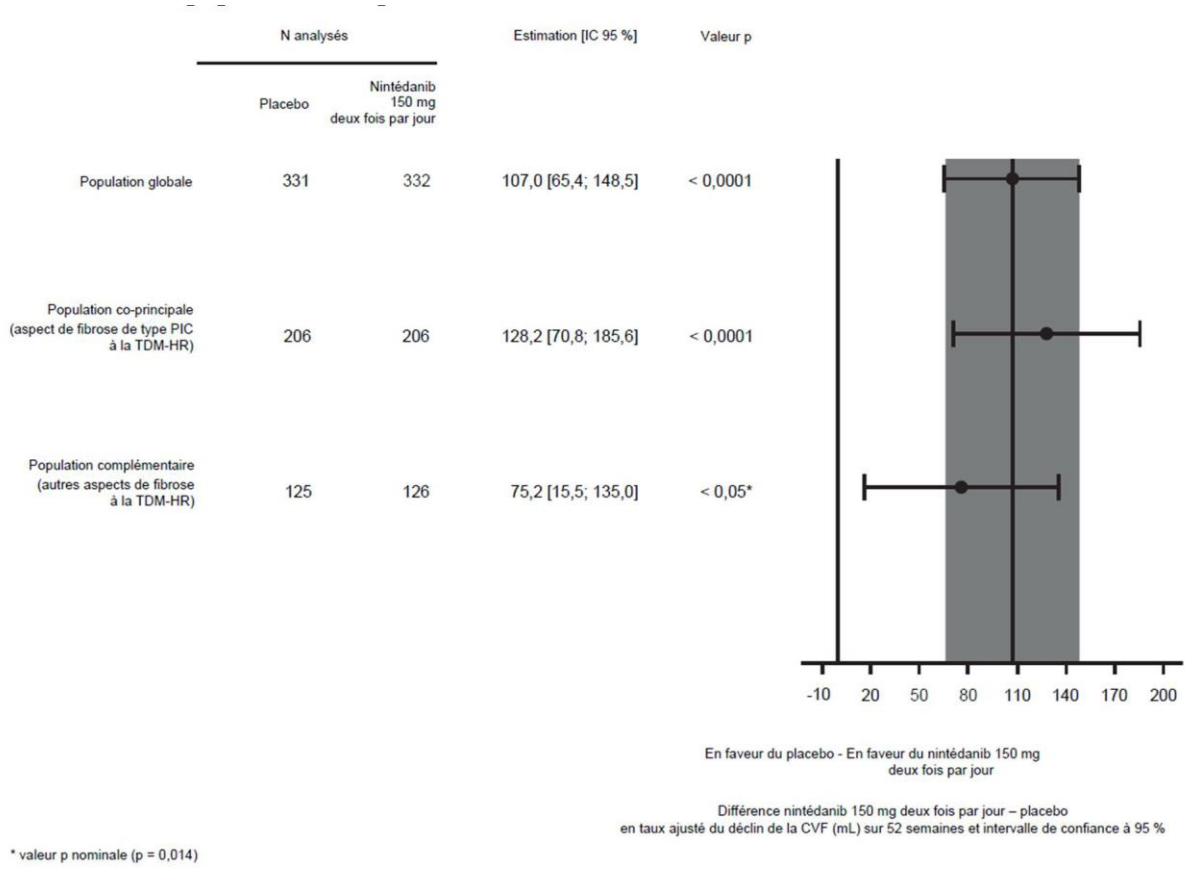
Tableau 8 : Taux annuel de déclin de la CVF (mL) sur 52 semaines

	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	331	332
Taux[1] (ET) de déclin sur 52 semaines	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparaison vs placebo		
Différence[1]		107,0
IC 95 %		(65,4 ; 148,5)
Valeur p		< 0,0001

[1]D'après un modèle de régression à coefficients aléatoires avec le traitement et l'aspect à la TDM-HR comme effets fixes catégoriels, et le temps et la valeur de CVF initiale [mL] comme effets fixes continus, et incluant les interactions traitement/temps et valeur à l'inclusion/temps.

Des résultats similaires ont été observés dans la population d'analyse principale de patients avec un aspect de fibrose de type PIC à la TDM-HR. L'effet du traitement était homogène dans la population complémentaire composée de patients avec d'autres aspects de fibrose à la TDM-HR (valeur p de l'interaction : 0,2268 ; figure 2).

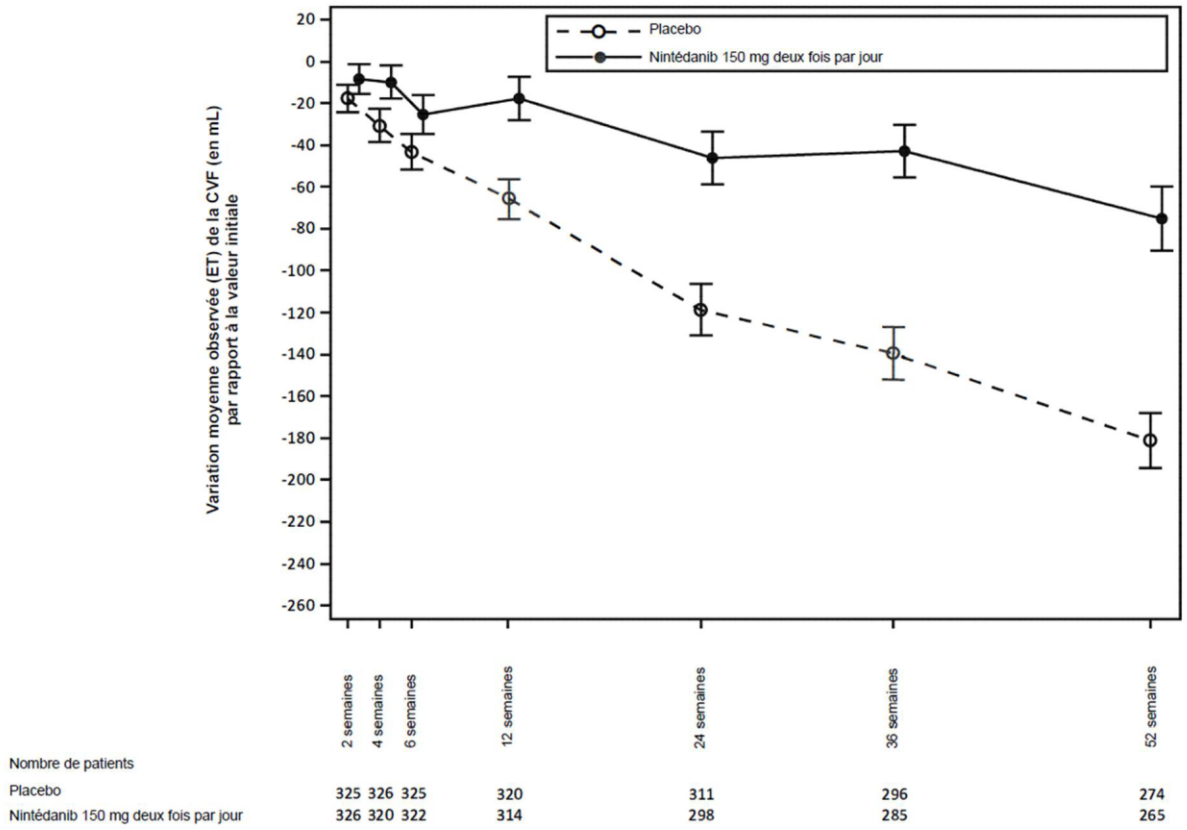
Figure 2 : Forest plot du taux annuel de déclin de la CVF (mL) sur 52 semaines selon les populations de patients



Les résultats concernant l'effet du nintédanib sur la réduction du taux annuel de déclin de la CVF ont été confirmés par toutes les analyses de sensibilité préspécifiés, et des résultats homogènes ont été observés dans les sous-groupes d'efficacité prédéfinis : sexe, groupe d'âge, origine ethnique, valeur initiale de la CVF en % de la valeur prédite et diagnostic initial de la pneumopathie interstitielle diffuse sous-jacente au sein des groupes.

La figure 3 présente l'évolution de la variation de la CVF dans le temps par rapport à la valeur initiale, dans les groupes de traitement.

Figure 3 : Variation moyenne observée (ET) de la CVF par rapport à la valeur initiale (mL) sur 52 semaines



Par ailleurs, les effets favorables du nintédanib ont été observés sur la variation absolue moyenne ajustée de la CVF en % de la valeur prédite à 52 semaines par rapport à la valeur initiale. La variation absolue moyenne ajustée entre la valeur initiale et la semaine 52 était inférieure dans le groupe nintédanib (-2,62 %) par rapport au groupe placebo (-5,86 %). La différence moyenne ajustée entre les groupes de traitement était de 3,24 (IC à 95 % : 2,09 ; 4,40, valeur p nominale < 0,0001).

Analyse des répondeurs en termes de CVF

La proportion de répondeurs en termes de CVF, définis par les patients ayant présenté un déclin relatif de la CVF en % de la valeur prédite ≤ 5 %, était supérieure dans le groupe nintédanib comparé au groupe placebo. Des résultats similaires ont été observés dans les analyses réalisées avec un seuil de 10 % (tableau 9).

Tableau 9 : Proportion de répondeurs en termes de CVF à 52 semaines dans l'essai INBUILD

	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	331	332
Seuil de 5 %		
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF[1]	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparaison vs placebo		
Odds ratio[2]		2,01
IC 95 %		(1,46 ; 2,76)
Valeur p nominale		< 0,0001
Seuil de 10 %		
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF[1]	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparaison vs placebo		

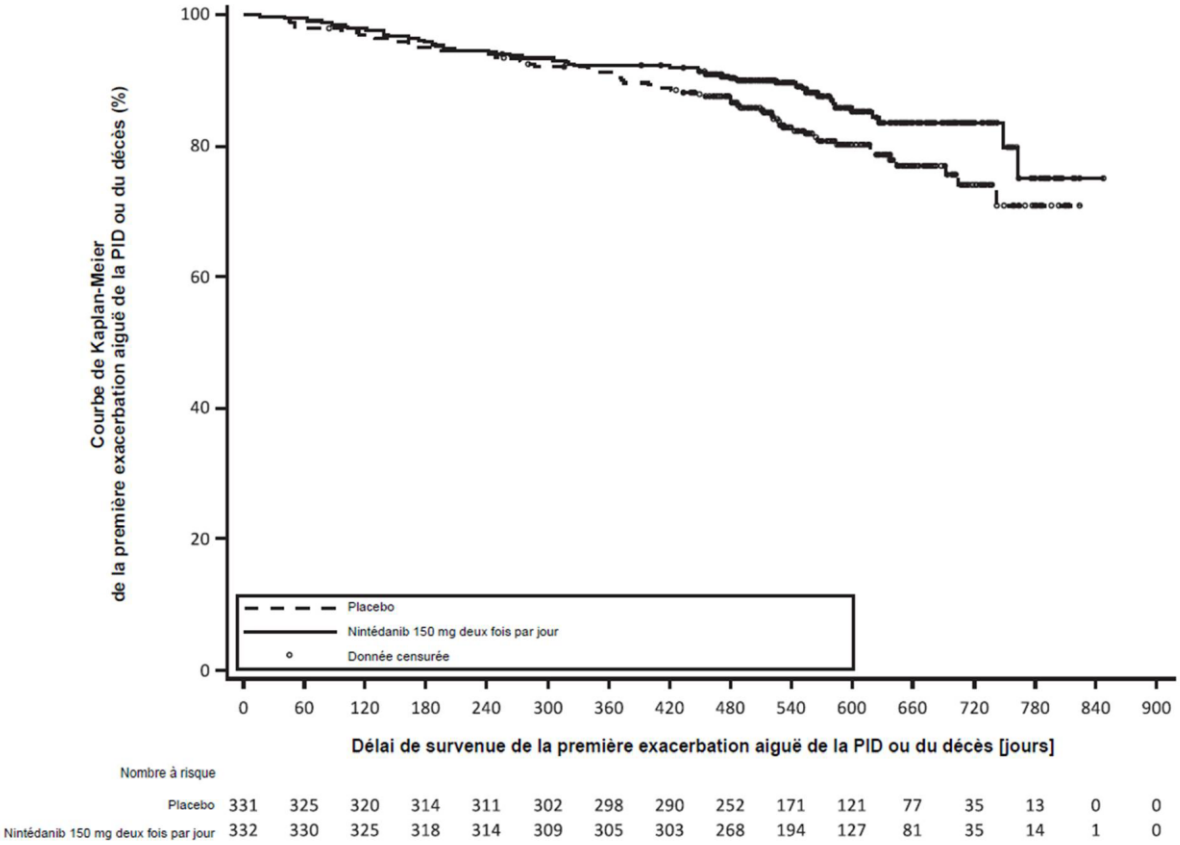
Odds ratio[2]		1,42
IC 95 %		(1,04 ; 1,94)
Valeur p nominale		0,0268

[1]Les patients répondeurs sont ceux n'ayant pas présenté de déclin relatif supérieur à 5 % ou supérieur à 10 % de la CVF en % de la valeur prédite, en fonction du seuil de déclin, et dont la CVF a été évaluée à 52 semaines (les patients dont les données étaient manquantes à la semaine 52 ont été considérés comme des non-répondeurs).
[2]Basé sur un modèle de régression logistique avec la valeur initiale de la CVF en % de la valeur prédite comme covariable continue, et l'aspect à la TDM-HR comme covariable binaire.

Délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou du décès

Sur toute la durée de l'essai, la proportion de patients ayant présenté au moins un événement de première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou décédés était de 13,9 % dans le groupe nintédanib contre 19,6 % dans le groupe placebo. Le hazard ratio était de 0,67 (IC à 95 % : 0,46 ; 0,98 ; valeur nominale de p = 0,0387), indiquant une réduction de 33 % du risque de première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou de décès chez les patients recevant le nintédanib comparé au placebo (figure 4).

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier du délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou du décès sur toute la durée de l'essai



Analyse de la survie

Le risque de décès était inférieur dans le groupe nintédanib comparé au groupe placebo. Le hazard ratio était de 0,78 (IC à 95 % : 0,50 ; 1,21 ; valeur nominale de p = 0,2594), indiquant une réduction de 22 % du risque de décès chez les patients recevant le nintédanib comparé au placebo.

Délai de survenue d'une progression (déclin absolu ≥ 10 % de la CVF en % de la valeur prédite) ou du décès

Dans l'essai INBUILD, le risque de progression (déclin absolu ≥ 10 % de la CVF exprimée en % de la valeur prédite) ou de décès était réduit chez les patients traités par nintédanib. La proportion de

patients ayant présenté un événement était de 40,4 % dans le groupe nintédanib contre 54,7 % dans le groupe placebo. Le hazard ratio était de 0,66 (IC à 95 % : 0,53 ; 0,83 ; p = 0,0003), indiquant une réduction de 34 % du risque de progression (déclin absolu ≥ 10 % de la CVF exprimée en % de la valeur prédite) ou de décès chez les patients recevant le nintédanib comparé au placebo.

Qualité de vie
La variation moyenne ajustée du score total K-BILD à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale était de -0,79 unité dans le groupe placebo et de 0,55 dans le groupe nintédanib. La différence entre les groupes de traitement était de 1,34 (IC à 95 % : -0,31 ; 2,98 ; valeur nominale de p = 0,1115).

La variation absolue moyenne ajustée du score du domaine « dyspnée » du questionnaire L-PF (Living with Pulmonary Fibrosis) à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale était de 4,28 dans le groupe nintédanib contre 7,81 dans le groupe placebo. La différence moyenne ajustée entre les groupes était de -3,53 en faveur du nintédanib (IC à 95 % : -6,14 ; -0,92 ; valeur nominale de p = 0,0081). La variation absolue moyenne ajustée du score du domaine « toux » du questionnaire L-PF à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale était de -1,84 dans le groupe nintédanib contre 4,25 dans le groupe placebo. La différence moyenne ajustée entre les groupes était de -6,09 en faveur du nintédanib (IC à 95 % : -9,65 ; -2,53 ; valeur nominale de p = 0,0008).

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)

L'efficacité clinique du nintédanib a été étudiée chez des patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique dans le cadre d'un essai de phase III en double aveugle, randomisé, contrôlé contre placebo (SENSCIS). Le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique reposait sur les critères de classification American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism de 2013 pour la sclérodermie systémique, et sur une tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) du thorax réalisée dans les 12 mois précédents. Au total, 580 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir 150 mg de nintédanib deux fois par jour ou le placebo pendant au moins 52 semaines, et 576 d'entre eux ont été traités. La randomisation était stratifiée sur le statut ATA (anticorps anti-topoisomérase). Les patients ont reçu le traitement en aveugle jusqu'à 100 semaines (exposition médiane au nintédanib : 15,4 mois ; exposition moyenne au nintédanib : 14,5 mois).

Le critère de jugement principal était le taux annuel de déclin de la capacité vitale forcée (CVF) sur 52 semaines. Les principaux critères de jugement secondaires étaient la variation absolue du score de Rodnan modifié (mRSS) à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale, et la variation absolue du score total au questionnaire Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à 52 semaines par rapport à la valeur initiale.

La population de l'essai était composée de 75,2 % de femmes. L'âge moyen (déviation standard [DS, min-max]) était de 54,0 (12,2, 20-79) ans. Dans l'ensemble, 51,9 % des patients présentaient une sclérodermie systémique cutanée diffuse et 48,1 % une sclérodermie cutanée limitée. Le délai moyen (DS) depuis l'apparition du premier symptôme non Raynaud était de 3,49 (1,7) ans. À l'inclusion, 49,0 % des patients recevaient un traitement stable par mycophénolate (mycophénolate mofétil [46,5 %], mycophénolate sodique [1,9 %] ou acide mycophénolique [0,5 %]). Le profil de sécurité était comparable chez les patients recevant et ne recevant pas de mycophénolate à l'inclusion.

Taux annuel de déclin de la CVF
Le taux annuel de déclin de la CVF (en mL) sur 52 semaines était significativement diminué (de 41,0 mL) chez les patients recevant le nintédanib par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 10), ce qui correspond à un effet thérapeutique relatif de 43,8 %.

Tableau 10 : Taux annuel de déclin de la CVF (mL) sur 52 semaines

	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	288	287
Taux[1] (ET) de déclin sur 52 semaines	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)

Comparaison vs placebo		
Différence[1]		41,0
IC 95 %		(2,9 ; 79,0)
Valeur p		< 0,05

[1]D'après un modèle de régression à coefficients aléatoires avec le traitement, le statut ATA et le sexe comme effets fixes catégoriels, et le temps, la valeur de CVF initiale [mL], l'âge et la taille comme effets fixes continus, et incluant les interactions traitement/temps et valeur à l'inclusion/temps. Un effet aléatoire était inclus pour l'intercept spécifique au patient et le temps. Les erreurs intra-individuelles ont été modélisées au moyen d'une matrice de variance-covariance non structurée. La variabilité interindividuelle a été modélisée au moyen d'une matrice de variance-covariance avec composantes de variance.

L'effet du nintédanib en termes de réduction du taux annuel de déclin de la CVF était comparable dans toutes les analyses de sensibilité prédéfinies, et aucune hétérogénéité n'a été observée dans les sous-groupes prédéfinis (p. ex., en fonction de l'âge, du sexe et de l'utilisation de mycophénolate).

En outre, des effets similaires ont été observés sur d'autres critères d'évaluation liés à la fonction pulmonaire, tels que la variation absolue de la CVF à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale (figure 5 et tableau 11) et le taux de déclin de la CVF en % de la valeur prédite sur 52 semaines (tableau 12), confirmant les effets du nintédanib sur le ralentissement de la progression de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique. Par ailleurs, le nombre de patients ayant présenté un déclin absolu de la CVF > 5 % de la valeur prédite était inférieur dans le groupe nintédanib (20,6 % dans le groupe nintédanib contre 28,5 % dans le groupe placebo, OR = 0,65, p = 0,0287). Le nombre de patients ayant présenté un déclin relatif de la CVF en mL > 10 % était comparable dans les deux groupes (16,7 % dans le groupe nintédanib contre 18,1 % dans le groupe placebo, OR = 0,91, p = 0,6842). Dans ces analyses, les valeurs de CVF manquantes à 52 semaines étaient imputées par la valeur la plus basse relevée chez le patient au cours du traitement.

Une analyse exploratoire des données allant jusqu'à 100 semaines (durée maximale du traitement dans SENSCIS) a suggéré que l'effet thérapeutique du nintédanib en termes de ralentissement de la progression de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique persistait au-delà de 52 semaines.

Figure 5 : Variation moyenne observée (ET) de la CVF par rapport à la Valeur initiale (mL) sur 52 semaines

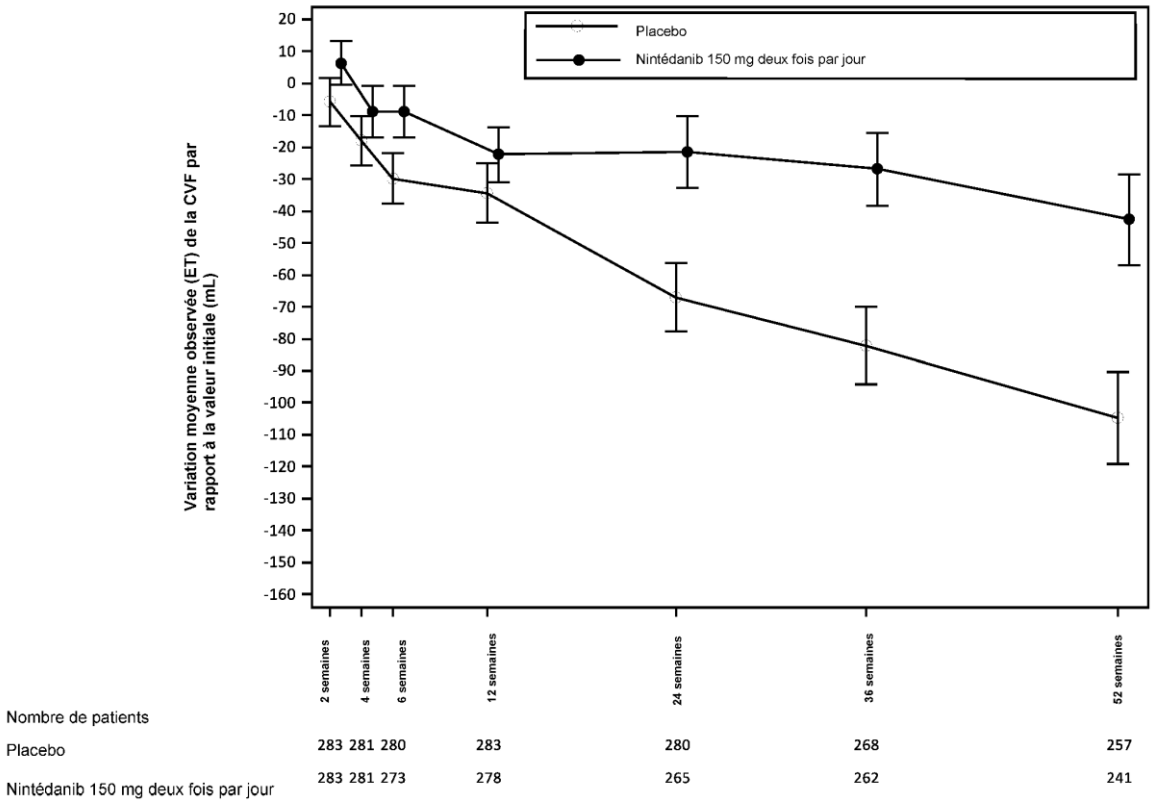


Tableau 11 : Variation absolue de la CVF à 52 semaines par rapport à la valeur initiale (mL)

	Placebo	Nintédanib 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	288	288
Valeur initiale moyenne (DS)	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Variation moyenne[1] (ET) à 52 semaines par rapport à la valeur initiale	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparaison vs placebo		
Moyenne[1]		46,4
IC 95 %		(8,1 ; 84,7)
Valeur p		< 0,05

[1]D'après un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) avec le statut ATA, la visite, l'interaction traitement/visite, l'interaction valeur initiale/visite, l'âge, le sexe et la taille comme effets fixes catégoriels. La visite constituait la mesure répétée. Les erreurs intra-individuelles ont été modélisées au moyen d'une matrice de variance-covariance non structurée. La moyenne ajustée a été calculée en tenant compte de l'ensemble des patients analysés dans le modèle (et pas uniquement des patients pour lesquels une valeur initiale et une mesure à la semaine 52 étaient disponibles).

Tableau 12 : Taux annuel de déclin de la CVF (en % de la valeur prédite) sur 52 semaines

Placebo		Nintédanib 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	288	287
Taux[1] (ET) de déclin sur 52 semaines	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparaison vs placebo		
Différence[1]		1,15
IC 95 %		(0,09 ; 2,21)
Valeur p		< 0,05

[1]D'après un modèle de régression à coefficients aléatoires avec le traitement et le statut ATA comme effets fixes catégoriels, et le temps, la valeur de CVF initiale (% de la valeur prédite) comme effets fixes continus, et incluant les interactions traitement/temps et valeur à l'inclusion/temps. Un effet aléatoire était inclus pour l'intercept spécifique au patient et le temps. Les erreurs intra-individuelles ont été modélisées au moyen d'une matrice de variance-covariance non structurée. La variabilité interindividuelle a été modélisée au moyen d'une matrice de variance-covariance avec composantes de variance.

Variation du score mRSS à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion
La variation absolue moyenne ajustée du score mRSS à la semaine 52 par rapport à l'inclusion était comparable dans le groupe nintédanib (-2,17 (IC à 95 % : -2,69 ; -1,65)) et le groupe placebo (-1,96 (IC à 95 % : -2,48 ; -1,45)). La différence moyenne ajustée entre les groupes de traitement était de -0,21 (IC à 95 % : -0,94 ; 0,53 ; p = 0,5785).

Variation du score total SGRQ à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion
La variation absolue moyenne ajustée du score total SGRQ à la semaine 52 par rapport à l'inclusion était comparable dans le groupe nintédanib (0,81 (IC à 95 % : -0,92 ; 2,55)) et le groupe placebo (-0.88 (IC à 95 % : -2,58 ; 0,82)). La différence moyenne ajustée entre les groupes de traitement était de 1,69 (IC à 95 % : -0,73 ; 4,12 ; p = 0,1711).

Analyse de la survie
Tout au long de l'essai, la mortalité était comparable dans le groupe nintédanib (N = 10 ; 3,5 %) et le groupe placebo (N = 9 ; 3,1 %). L'analyse du délai de survenue du décès sur toute la durée de l'essai a abouti à un risque relatif (hazard ratio) de 1,16 (IC à 95 % : 0,47 ; 2,84 ; p = 0,7535).

Intervalle QT
Dans une étude menée chez des patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires, des mesures de QT/QTc ont été enregistrées et ont montré que l'administration par voie orale d'une dose unique de nintédanib 200 mg et de plusieurs doses de nintédanib 200 mg administrées par voie orale deux fois par jour pendant 15 jours n'ont pas prolongé l'intervalle QTcF.

Population pédiatrique

Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chez les enfants et les adolescents

La sécurité et l'efficacité du nintedanib chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) fibrosante cliniquement significative ont été évaluées dans le cadre d'un essai de phase III randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo (InPedILD 1199.337) (voir rubrique 4.2).

L'essai InPedILD a inclus des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant une PID fibrosante cliniquement significative et une CVF ≥ 25 % de la valeur prédite. Le diagnostic de PID fibrosante reposait sur l'observation d'une fibrose lors de deux TDM-HR (dont l'une réalisée dans les 12 mois précédents) ou sur la présence d'une fibrose sur la biopsie pulmonaire et sur les images d'une TDM-HR réalisée dans les 12 mois précédents.
Une maladie cliniquement significative était définie par un score de Fan ≥ 3 ou par une progression clinique à un moment quelconque. La progression clinique était définie par une diminution de la CVF ≥ 10 % de la valeur prédite, une diminution de la CVF de 5 à 10 % de la valeur prédite avec aggravation des symptômes, une aggravation de la fibrose sur les images de la TDM-HR ou d'autres signes de détérioration clinique attribués à une progression de la fibrose pulmonaire (p. ex., augmentation des besoins en oxygène, diminution de la capacité de diffusion pulmonaire), bien qu'il ne s'agissait pas d'une exigence pour l'inclusion des patients présentant un score de Fan ≥ 3.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir nintédanib deux fois par jour (dose ajustée en fonction du poids en utilisant notamment des capsules de 25 mg) ou un placebo pendant 24 semaines, puis le traitement par nintédanib était administré en ouvert pendant une durée variable. Les traitements conventionnels jugés cliniquement pertinents par le médecin traitant étaient autorisés.

Au total, 39 patients ont été randomisés (61,5 % étaient de sexe féminin, 12 patients étaient âgés de 6 à 11 ans et 27 patients étaient âgés de 12 à 17 ans). L'âge moyen (écart -type [É-T]) était de 12,6 ans (3,3 ans). Le poids moyen (ET) était de 42,2 kg (17,8 kg) soit 26,6 kg (10,4 kg) chez les patients âgés de 6 à 11 ans et 49,1 kg (16,0 kg) chez les patients âgés de 12 à 17 ans.

L’essai 1199--0337 a inclus des patients présentant un large éventail de pathologies. Le plus souvent, le diagnostic sous-jacent à la PID était un déficit en surfactant (nintédanib : 26,9 % ; placebo : 38,5 %), une sclérodermie systémique (nintédanib : 15,4 % ; placebo : 23,1 %) et une pneumopathie toxique/radique/médicamenteuse (nintédanib : 11,5 % ; placebo : 7,7 %). Une pneumopathie d’hypersensibilité chronique a été rapportée chez 2 patients (nintédanib : 7,7 %). Les autres diagnostics sous-jacents de la PID étaient une fibrose consécutive à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une polyarthrite rhumatoïde juvénile, une arthrite juvénile idiopathique, une dermatomyosite, une pneumopathie interstitielle desquamative, une grippe H1N1, un diagnostic non élucidé (pneumopathie diffuse chronique), un syndrome COPA, une mutation du gène COPA, une pathologie du tissu conjonctif indifférenciée, une bronchiolite oblitérante post-infectieuse, une PID non spécifiée, une vasculopathie associée à STING et idiopathique (un patient dans chaque cas).

Tous les patients ont reçu au moins un traitement concomitant durant la période en double aveugle. L’utilisation de traitements concomitants (à l’inclusion, en cours de traitement et après l’arrêt du traitement de l’étude) pour traiter la maladie sous-jacente, notamment l’utilisation de corticoïdes et d’immunomodulateurs, était autorisée.

Les résultats des critères d’évaluation principaux étaient les suivants :

- L’exposition au nintédanib (décrite comme l’$ASC_{\tau,ss}$ calculée sur la base d’échantillons prélevés à l’état d’équilibre), était globalement similaire chez les enfants et les adolescents, et comparable à l’$ASC_{\tau,ss}$ observée chez les adultes (voir rubrique 5.2).
- Le pourcentage de patients présentant des événements indésirables apparus sous traitement à la semaine 24, était de 84,6 % dans le groupe nintédanib (75,0 % chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et 88,9 % chez les enfants âgés de 12 à 17 ans) et de 84,6 % dans le groupe placebo (100 % chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et 77,8 % chez les enfants âgés de 12 à 17 ans).

L’étude ne comportait aucun critère d’évaluation principal d’efficacité.
Le critère d’évaluation secondaire pour la fonction pulmonaire était la variation de la capacité vitale forcée (CVF) en pourcentage de la valeur prédite aux semaines 24 et 52 par rapport à l’inclusion. La variation moyenne ajustée de la CVF en pourcentage de la valeur prédite à la semaine 24 par rapport à l’inclusion était de 0,31 (IC à 95 % : -2,36, 2,98) dans le groupe nintédanib, et de -0,89 (IC à 95 % : -4,61, 2,82) dans le groupe placebo, avec une différence moyenne ajustée (IC à 95 %) de 1,21 (IC à 95 % : -3,40, 5,81) en faveur du nintédanib. À la semaine 52, la moyenne ajustée de la différence de variation de la CVF en pourcentage de la valeur prédite par rapport à l’inclusion entre les deux groupes de traitement était de 1,77 (IC à 95 % : -4,70, 8,25).

Une forte variabilité de la réponse au traitement par nintédanib a été observée chez les patients pédiatriques sur le critère de CVF en pourcentage de la valeur prédite et sur plusieurs autres critères d’efficacité exploratoires.

Les critères d’évaluation secondaires de tolérance comprenaient :

- le pourcentage de patients présentant des altérations pathologiques de l’épiphyse apparues sous traitement, qui était comparable dans les 2 groupes de traitement à la semaine 24 (7,7 % dans chaque groupe). À la semaine 52, ce pourcentage était de 11,5 % pour le groupe nintédanib/nintédanib et de 15,4 % pour le groupe placebo/nintédanib.
- le pourcentage de patients présentant des altérations pathologiques apparues sous traitement détectées à l’examen dentaire ou à l’imagerie, qui était de 46,2 % dans le groupe nintédanib contre 38,5 % dans le groupe placebo à la semaine 24. À la semaine 52, ce pourcentage était de 50,0 % pour le groupe nintédanib/nintédanib et de 46,2 % pour le groupe placebo/nintédanib.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec le nintédanib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la fibrose pulmonaire idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l’usage pédiatrique). L’Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec le nintédanib chez des patients pédiatriques âgés de

moins de 6 ans dans les pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale de nintédanib en capsule molle de gélatine entre 0,5 à 8 h après une prise alimentaire, les concentrations plasmatiques maximales de nintédanib ont été atteintes en environ 2 à 4 h. La biodisponibilité absolue d'une dose de 100 mg était de 4,69 % (IC 90 % : 3,615 - 6,078) chez des volontaires sains. L'absorption et la biodisponibilité sont réduites par les effets de transporteur et un métabolisme de premier passage important. L'exposition au nintédanib a augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses de 50 à 450 mg une fois par jour et de 150 à 300 mg deux fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint au plus tard après une semaine d'administration.

Après une prise alimentaire, l'exposition au nintédanib était augmentée d'environ 20 % comparée à son administration à jeun (IC : 95,3 - 152,5 %) et l'absorption était retardée (t_{max} médian à jeun : 2,00 h ; alimenté : 3,98 h).
Dans une étude *in vitro*, la qualité pharmaceutique du nintédanib n'a pas été altérée lorsque les capsules ont été mélangées avec une petite quantité de compote de pommes ou de crème au chocolat pendant 15 minutes maximum. Une exposition plus longue avec un aliment mou a entraîné un gonflement et une déformation des capsules dus à l'absorption d'eau par l'enveloppe en gélatine. La prise des capsules avec un aliment mou ne devrait donc pas modifier l'effet clinique dès lors que les capsules sont avalées immédiatement.

Distribution
Le nintédanib a une cinétique d'élimination au moins biphasique. Après perfusion intraveineuse, le volume de distribution observé était important (V_{ss} : 1 050 l, CV : 45,0 %).

In vitro, la liaison du nintédanib aux protéines plasmatiques humaines était élevée, avec une fraction liée de 97,8 %. L'albumine sérique est considérée comme étant la principale protéine de liaison. Le nintédanib est préférentiellement distribué dans le plasma avec un rapport sang-plasma de 0,869.

Biotransformation
Le nintédanib est principalement métabolisé par hydrolyse par des estérases conduisant à la formation du métabolite principal porteur d'un radical acide libre BIBF 1202. Le BIBF 1202 subit ensuite une glucuronidation en BIBF 1202 glucuronidé par des enzymes uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) : UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 et UGT 1A10 pour donner le glucuronide BIBF 1202.

Le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir les voies du CYP que dans une faible mesure, le CYP 3A4 étant la principale enzyme impliquée. Le principal métabolite CYP-dépendant n'a pas pu être détecté dans le plasma humain dans l'étude clinique ADME. *In vitro*, le métabolisme CYP-dépendant correspond à environ 5 % comparé à environ 25 % pour l'hydrolyse de l'ester. Le nintédanib, BIBF 1202 et le BIBF 1202 glucuronide n'ont pas eu d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP dans les études précliniques. Aucune interaction médicamenteuse n'est donc attendue entre le nintédanib et les substrats des CYP, les inhibiteurs des CYP ou les inducteurs des CYP.

Élimination
La clairance plasmatique totale après une perfusion intraveineuse était élevée (CL : 1 390 mL/min ; CV : 28,8 %). L'excrétion urinaire de la substance active inchangée dans un délai de 48 h représentait environ 0,05 % de la dose (CV : 31,5 %) après administration par voie orale et environ 1,4 % de la dose (CV : 24,2 %) après administration intraveineuse ; la clairance rénale était de 20 mL/min (CV : 32,6 %). Après administration orale de nintédanib marqué au carbone 14, la voie principale d'élimination de la radioactivité était l'excrétion fécale/biliaire (93,4 % de la dose ; CV : 2,61 %). La contribution de l'excrétion rénale à la clairance totale était faible (0,649 % de la dose ; CV : 26,3 %).

La dose récupérée était considérée comme totale (plus de 90 %) dans les 4 jours suivant l'administration. La demi-vie terminale du nintédanib était comprise entre 10 à 15 h (CV environ 50 %).

Linéarité/non-linéarité
La pharmacocinétique du nintédanib peut être considérée comme linéaire (les données en doses uniques peuvent être extrapolées à l'administration en doses multiples). Le facteur d'accumulation lors de l'administration multiple était de 1,04 pour la C_{max} et 1,38 pour l'ASC_{τ}. Les concentrations minimales de nintédanib sont restées stables pendant plus d'un an.

Transport
Le nintédanib est un substrat de la P-gp. Voir la rubrique 4.5 pour le potentiel d'interactions médicamenteuses. Il a été montré que le nintédanib n'est ni un substrat ni un inhibiteur de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ou MRP-2 *in vitro*. Le nintédanib n'est pas non plus un substrat de BCRP. Seul un faible potentiel d'inhibition a été observé *in vitro* sur OCT-1, BCRP, et P-gp, ce qui est considéré comme étant peu pertinent d'un point de vue clinique. Il en est de même pour le nintédanib en tant que substrat de OCT-1.

Analyse de pharmacocinétique de population dans des populations particulières
Les propriétés pharmacocinétiques du nintédanib étaient similaires chez les volontaires sains, les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique, les patients présentant des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif, les patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique et les patients atteints de cancer. Au vu des résultats issus d'une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et de cancer bronchique non à petites cellules (N = 1 191) et d'autres investigations, l'exposition au nintédanib n'a pas été influencée par le sexe (après correction en fonction du poids corporel), l'insuffisance rénale légère à modérée (estimée par la clairance de la créatinine), la consommation d'alcool ou le génotype de la P-gp. Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué des effets modérés sur l'exposition au nintédanib en fonction de l'âge, du poids corporel et de l'origine ethnique (voir ci-dessous). Du fait de l'importante variabilité inter-individuelle d'exposition observée, les effets modérés observés ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents (voir rubrique 4.4).

Âge
L'exposition au nintédanib augmente linéairement avec l'âge. L'$ASC_{\tau,ss}$ a diminué de 16 % chez un patient de 45 ans et augmenté de 13 % chez un patient de 76 ans par rapport à un patient de 62 ans. La tranche d'âge couverte par l'analyse allait de 29 à 85 ans ; environ 5 % de la population avaient plus de 75 ans. Selon un modèle d'analyse pharmacocinétique de population, une augmentation de l'exposition au nintédanib d'approximativement 20 – 25 % a été observée chez les patients de 75 ans et plus par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique
D'après l'analyse des données pharmacocinétiques issues de l'étude InPedILD (1199.337), l'administration orale de nintédanib à des doses calculées selon un algorithme basé sur le poids a donné lieu à des niveaux d'exposition comparables à ceux observés chez les patients adultes. L'$ASC_{\tau,ss}$ moyenne géométrique observée (coefficient géométrique de variation) était de 175 ng/mL·h (85,1 %) chez 10 patients âgés de 6 à 11 ans et de 167 ng/mL·h (83,6 %) chez 23 patients âgés de 12 à 17 ans.

Poids corporel
Une corrélation inversement proportionnelle a été observée entre le poids corporel et l'exposition systémique au nintédanib. L'$ASC_{\tau,ss}$ a augmenté de 25 % chez un patient de 50 kg (5ème percentile) et diminué de 19 % chez un patient de 100 kg (95ème percentile) par rapport à un patient de poids médian de 71,5 kg.

Origine Ethnique
La moyenne d'exposition de la population au nintédanib était supérieure de 33 à 50 % chez les patients chinois, taïwanais et indiens, supérieure de 16 % chez les patients japonais, et inférieure de 16 à 22 %

chez les coréens, comparé aux patients caucasiens (après correction par le poids corporel). Les données obtenues chez les patients noirs étaient très limitées mais du même ordre que celles observées chez les patients caucasiens.

Insuffisance hépatique
Dans une étude dédiée de Phase I en dose unique, l'exposition systémique au nintédanib évaluée par la C_{max} et l'ASC a été 2,2 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A ; C_{max} : IC à 90 % : 1,3 – 3,7et ASC : 1,2 – 3,8) que chez les volontaires sains. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), l'exposition systémique a été augmentée de 7,6 fois selon la C_{max} (IC à 90 % : 4,4 – 13,2) et 8,7 fois selon l'ASC (IC à 90 % : 5,7 – 13,1) comparativement aux volontaires sains. Les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) n'ont pas été étudiés.

Traitement concomitant par pirfénidone
L'administration concomitante de nintédanib et pirfénidone a été étudiée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans une étude spécifique de pharmacocinétique. Le groupe 1 a reçu une dose unique de 150 mg de nintédanib avant et après une phase d'augmentation progressive de dose jusqu'à 801 mg de pirfénidone administré trois fois par jour correspondant à l'état d'équilibre (N = 20 patients traités). Le groupe 2 a reçu un traitement de 801 mg de pirfénidone trois fois par jour et le profil pharmacocinétique a été établi avant et après un traitement concomitant d'au moins 7 jours par 150 mg de nintédanib deux fois par jour (N = 17 patients traités). Dans le groupe 1, les ratios des moyennes géométriques ajustées (intervalle de confiance [IC] à 90 %) étaient de 93 % (57 % - 151 %) et de 96 % (70 % - 131 %) pour la C_{max} et l'ASC_{0-tz} du nintédanib, respectivement (n = 12 pour la comparaison intra-individuelle). Dans le groupe 2, les ratios des moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %) étaient de 97 % (86 % - 110 %) et de 95 % (86 % - 106 %) pour la C_{max} et l'ASC_{0-tz} de la pirfénidone, respectivement (n = 12 pour la comparaison intra-individuelle).
Cette étude n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique significative entre le nintédanib et la pirfénidone lorsqu'ils sont administrés en association (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant par bosentan
L'administration concomitante de nintédanib et de bosentan a été étudiée chez des volontaires sains dans une étude spécifique de pharmacocinétique. Les sujets ont reçu une dose unique de 150 mg de nintédanib avant et après plusieurs administrations de 125 mg de bosentan deux fois par jour à l'état d'équilibre. Les ratios des moyennes géométriques ajustées (intervalle de confiance (IC) à 90 %) étaient de 103 % (86 % - 124 %) et de 99 % (91 % - 107 %) pour la C_{max} et l'ASC_{0-tz} du nintédanib, respectivement (n = 13), indiquant que l'administration concomitante de nintédanib et de bosentan n'a pas modifié la pharmacocinétique du nintédanib.

Traitement concomitant par des contraceptifs hormonaux par voie orale
Dans une étude spécifique de pharmacocinétique, des patientes présentant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à une sclérodermie systémique (PID-ScS) ont reçu une dose unique de l'association de 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel avant et après l'administration de 150 mg de nintédanib deux fois par jour pendant au moins 10 jours. Les ratios des moyennes géométriques ajustées (intervalle de confiance [IC] à 90 %) étaient de 117 % (108 % - 127 %) et de 101 % (93 % - 111 %) respectivement pour la C_{max} et l'ASC_{0-tz} de l'éthinylestradiol, et de 101 % (90 % - 113 %) et de 96 % (91 % - 102 %) respectivement pour la C_{max} et l'ASC_{0-tz} du lévonorgestrel (n = 15), indiquant que l'administration concomitante de nintédanib n'a pas d'effet significatif sur la concentration plasmatique de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Relation exposition-réponse
Les analyses de la relation exposition-réponse menées chez les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique ou d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif ont indiqué une faible relation entre l'exposition plasmatique au nintédanib et les élévations de l'ALAT et/ou de l'ASAT. La dose réelle administrée pourrait constituer un meilleur facteur prédictif du risque de développer une diarrhée quelle qu'en soit l'intensité, même s'il n'a pas été possible d'exclure que l'exposition plasmatique pourrait constituer un facteur prédictif du risque (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale
Les études de toxicité après administration en dose unique chez le rat et la souris ont montré un faible potentiel de toxicité aiguë du nintédanib. Lors d'études de toxicologie en administration répétée chez de jeunes rats, des modifications irréversibles de l'émail et de la dentine ont été observées au niveau des incisives (qui poussent rapidement et de façon constante), mais pas au niveau des prémolaires ni des molaires. Par ailleurs, un épaississement des plaques épiphysaires, pendant les phases de croissance osseuse, réversible après l'arrêt du traitement, a été observé. Ces modifications sont connues pour d'autres inhibiteurs du VEGFR-2 et peuvent être considérées comme des effets liés à cette classe.

Des diarrhées et des vomissements, associées à une réduction de la consommation alimentaire et à une perte de poids corporel, ont été observés lors d'études de toxicité chez d'autres animaux que les rongeurs.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des enzymes hépatiques chez le rat, le chien ou le singe cynomolgus. De légères augmentations des enzymes hépatiques, qui n'étaient pas dues à des effets indésirables graves tels que la diarrhée, n'ont été observées que chez le singe rhésus.

Toxicité sur la reproduction
Chez le rat, une létalité embryo-fœtale et des effets tératogènes ont été observés à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition humaine observée à la dose maximale recommandée journalière chez l'être humain de 150 mg deux fois par jour. Des effets sur le développement du squelette axial et le développement des grosses artères ont également été observés à des niveaux d'exposition infra-thérapeutiques.

Chez le lapin, une létalité embryo-fœtale et des effets tératogènes ont été observés à une exposition environ 3 fois plus élevée que celle observée chez l'humain avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour. Mais des effets équivoques sur le développement embryo-fœtal du squelette axial et du cœur étaient déjà observés à une exposition inférieure à celle de la dose maximale thérapeutique recommandée de 150 mg 2 fois par jour.

Dans une étude chez le rat, des effets sur le développement pré- et post natal ont été observés à une exposition inférieure à celle obtenue avec la dose maximale recommandée en thérapeutique humaine de 150 mg deux fois par jour.

Une étude de fertilité chez les mâles et le développement embryonnaire précoce jusqu'à l'implantation conduite chez le rat n'a pas révélé d'effets sur le système reproducteur et la fertilité des mâles.

Chez le rat, de petites quantités de nintédanib et/ou de ses métabolites marqués par un isotope radioactif ont été excrétés dans le lait (≤ 0,5 % de la dose administrée).

Les études de carcinogénèse d'une durée de deux ans sur la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène du nintédanib.

Les études de génotoxicité n'ont indiqué aucun potentiel mutagène du nintédanib.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des capsules
Triglycérides à chaîne moyenne
Lauroyl macrogolglycérides

Lécithine (E322)

Enveloppe de la capsule
Gélatine
Glycérol
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression
Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde d'ammonium
Propylène glycol (E1520)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
Les capsules molles de Nintedanib Accord 100 mg sont disponibles en conditionnements de :
- 30, 60 et 120 capsules molles (conditionnement multiple contenant 2 boîtes de 60 capsules molles chacune) sous plaquettes en aluminium/aluminium.
- 30 x 1, 60 x 1 et 120 x 1 capsules molles (conditionnement multiple contenant 2 boîtes de 60 x 1 capsules molles chacune) sous plaquettes en aluminium/aluminium, perforées pour délivrance à l'unité.

Nintedanib Accord 150 mg capsules molles
Les capsules molles de Nintedanib Accord 150 mg sont disponibles en conditionnement de :
- 30 et 60 capsules molles sous plaquettes en aluminium/aluminium.
- 30 x 1 et 60 x 1 capsules molles sous plaquettes en aluminium/aluminium, perforées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

En cas de contact avec le contenu d'une capsule, se laver les mains immédiatement et abondamment à l'eau (voir rubrique 4.2).
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

08039 Barcelona
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
EU/1/24/1803/001
EU/1/24/1803/002
EU/1/24/1803/003
EU/1/24/1803/004
EU/1/24/1803/005
EU/1/24/1803/006

Nintedanib Accord 150 mg capsules molles
EU/1/24/1803/007
EU/1/24/1803/008
EU/1/24/1803/009
EU/1/24/1803/010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 avril 2024.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Pays-Bas

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE (100 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
nintédanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque capsule molle contient une quantité d'ésilate de nintédanib équivalente à 100 mg de nintédanib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Capsules molles
30 capsules molles
60 capsules molles
30 x 1 capsules molles
60 x 1 capsules molles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nintedanib Accord 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTÉRIEURE (100 mg – 60 capsules molles pour le conditionnement multiple – sans Blue Box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
nintédanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque capsule molle contient une quantité d'ésilate de nintédanib équivalente à 100 mg de nintédanib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 capsules molles. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
60 x 1 capsules molles. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nintedanib Accord 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE (100 mg – conditionnement multiple de 120 capsules – avec Blue Box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
nintédanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque capsule molle contient une quantité d'ésilate de nintédanib équivalente à 100 mg de nintédanib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 120 (2 boîtes de 60) capsules molles.
Conditionnement multiple : 120 (2 boîtes de 60 x 1) capsules molles.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nintedanib Accord 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE (150 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nintedanib Accord 150 mg capsules molles
nintédanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque capsule molle contient une quantité d'ésilate de nintédanib équivalente à 150 mg de nintédanib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

capsules molles
30 capsules molles
60 capsules molles.
30 x 1 capsules molles.
60 x 1 capsules molles.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Nintedanib Accord 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE (100 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
nintédanib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE (150 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nintedanib Accord 150 mg capsules molles
nintédanib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Nintedanib Accord 100 mg capsules molles
nintédanib

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Nintedanib Accord et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nintedanib Accord
3. Comment prendre Nintedanib Accord
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nintedanib Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nintedanib Accord et dans quels cas est-il utilisé

Nintedanib Accord contient la substance active nintédanib, un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase ; il est utilisé pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif et de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS) chez l'adulte.

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie dans laquelle le tissu de vos poumons devient progressivement plus épais, rigide et cicatriciel. De ce fait, ce tissu cicatriciel réduit la capacité de transfert de l'oxygène des poumons vers la circulation sanguine et il devient difficile de respirer profondément. Nintedanib Accord aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif
Outre la FPI, d'autres maladies entraînent un épaississement, une rigidité et l'apparition dans le temps de tissu cicatriciel au niveau des poumons (fibrose pulmonaire) et qui s'aggravent progressivement (phénotype progressif). C'est notamment le cas des pneumopathies d'hypersensibilité, des pneumopathies interstitielles diffuses auto-immunes (ex., pneumopathie interstitielle diffuse associée à la polyarthrite rhumatoïde), des pneumopathies interstitielles non spécifiques idiopathiques, des pneumopathies interstitielles idiopathiques inclassables et d'autres pneumopathies interstitielles diffuses. Nintedanib Accord aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)
La sclérodermie systémique (ScS) également connue sous le nom de sclérodermie est une maladie auto-immune chronique rare qui touche le tissu conjonctif dans de nombreuses parties du corps. La sclérodermie systémique entraîne une fibrose (formation de tissu cicatriciel et rigidité) de la peau et d'organes internes comme les poumons. Quand les poumons sont atteints par la fibrose, on parle de

pneumopathie interstitielle diffuse (PID), c'est pourquoi la maladie est appelée « pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS) ». La fibrose pulmonaire limite la capacité des poumons à transférer l'oxygène dans le sang ainsi que la capacité respiratoire. Nintedanib Accord aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nintedanib Accord

Ne prenez jamais Nintedanib Accord
- si vous êtes enceinte,
- si vous êtes allergique au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des autres composants
- contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Nintedanib Accord,
- si vous avez ou avez eu des problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux, ou si un taux élevé de protéines a été détecté dans vos urines,
- si vous avez ou avez eu une prédisposition au risque de saignement,
- si vous prenez des médicaments anticoagulants (tels que la warfarine, la phenprocoumone ou l'héparine),
- si vous prenez de la pirfénidone, car cela peut augmenter le risque de diarrhées, de nausées, de vomissements et de problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques (par exemple une crise cardiaque),
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale. Le nintédanib peut affecter la cicatrisation de vos plaies. Par conséquent, votre traitement par Nintedanib Accord sera généralement arrêté pendant un certain temps si vous devez subir une intervention. Votre médecin décidera quand reprendre le traitement avec ce médicament.
- si vous avez une tension artérielle élevée,
- si vous avez une pression artérielle anormalement élevée dans les poumons (hypertension pulmonaire),
- si vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.

Votre médecin vous prescrira certains examens sanguins, par exemple pour vérifier votre fonction hépatique. Votre médecin vous informera des résultats de ces examens et décidera si vous êtes en mesure de recevoir Nintedanib Accord.

Quand vous prenez ce médicament, informez immédiatement votre médecin,
- si vous avez de la diarrhée. Il est important de traiter la diarrhée de manière précoce (voir la rubrique 4) ;
- si vous vomissez ou si vous avez des nausées ;
- si vous présentez des symptômes inexpliqués comme l'apparition d'une coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), des urines foncées ou brunes (couleur thé), des douleurs dans la partie supérieure droite de votre abdomen, des saignements ou des ecchymoses apparaissant plus facilement que d'habitude ou que vous ressentez une fatigue inhabituelle ou inexpliquée. Il pourrait s'agir de symptômes d'une atteinte grave du foie ;
- si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'estomac, si vous avez de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une rigidité abdominale ou une sensation de ballonnement, car cela pourrait être des symptômes indiquant une perforation gastro-intestinale. Informez également votre médecin si vous avez déjà eu des ulcères gastro-intestinaux ou des diverticules de l'intestin ou si vous êtes traité(e) de façon concomitante par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (utilisés pour traiter les douleurs et l'inflammation) ou des corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation et les allergies), car cela peut augmenter le risque de perforation gastro-intestinale ;

- si vous ressentez des douleurs ou des crampes abdominales sévères associées à la présence de sang rouge dans les selles ou de diarrhées, car cela pourrait être les symptômes d'une inflammation due à une vascularisation inadaptée au niveau des intestins ;
- si vous ressentez une douleur, un gonflement, une rougeur, de la chaleur dans un membre car cela pourrait être des symptômes indiquant la présence d'un caillot sanguin dans l'une de vos veines ;
- si vous ressentez une oppression ou une douleur au niveau de la poitrine, généralement du côté gauche du corps, une douleur dans le cou, la mâchoire, l'épaule ou le bras, si vous avez des palpitations cardiaques, si vous présentez un essoufflement, si vous avez des nausées ou des vomissements, car cela pourrait être des symptômes d'une crise cardiaque ;
- si vous avez des saignements importants, quels qu'ils soient ;
- si vous présentez des ecchymoses, des saignements, de la fièvre, une fatigue et une confusion. Cela pourrait être le signe d'une lésion des vaisseaux sanguins connue sous le nom de microangiopathie thrombotique (MAT).
- si vous présentez des symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision, confusion, convulsions ou d'autres troubles neurologiques comme une faiblesse dans un bras ou une jambe, accompagnés ou non d'une hypertension. Il pourrait s'agir des symptômes d'une affection cérébrale appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR).

Enfants et adolescents
Nintedanib Accord ne doit pas être pris par des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Nintedanib Accord
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Nintedanib Accord peut interagir avec d'autres médicaments. Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent augmenter le taux de nintédanib dans votre sang et peuvent donc augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4) :
- kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques)
- érythromycine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes)
- cyclosporine (un médicament qui agit sur votre système immunitaire)

Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent diminuer le taux de nintédanib dans votre sang et donc réduire l'efficacité de Nintedanib Accord :
- rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
- carbamazépine, phénytoïne (médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- millepertuis (plante médicinale utilisée pour traiter la dépression)

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

<u>Grossesse</u>
Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse, car il peut nuire à l'enfant que vous portez et provoquer des anomalies congénitales.

Un test de grossesse devra être pratiqué pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant le début du traitement par Nintedanib Accord. Parlez-en à votre médecin.

<u>Contraception</u>
- Une méthode hautement efficace de contraception doit être utilisée par les femmes pouvant être enceintes pour éviter toute grossesse dès qu'elles débutent le traitement par Nintedanib Accord, pendant le traitement par Nintedanib Accord et pendant au moins 3 mois après la dernière prise de Nintedanib Accord.

- Demandez conseil à votre médecin pour des méthodes de contraception efficaces et qui sont le mieux adaptées pour vous.
- Les vomissements et/ou la diarrhée ou d'autres troubles gastro-intestinaux peuvent diminuer l'absorption digestive des contraceptifs hormonaux par voie orale tels que la pilule contraceptive et réduire leur efficacité. Par conséquent, si vous présentez de tels troubles, demandez l'avis de votre médecin qui déterminera si une autre méthode de contraception pourrait être plus adaptée à votre situation.
- Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte pendant le traitement par Nintedanib Accord.

Allaitement
Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Nintedanib Accord, car il peut y avoir un risque d'effet délétère pour l'enfant allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Nintedanib Accord peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines si vous vous sentez mal.

Nintedanib Accord contient de la lécithine
Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, n'utilisez pas ce médicament (voir la rubrique 2).

3. Comment prendre Nintedanib Accord

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Prenez les capsules à 12 heures d'intervalle, approximativement à la même heure chaque jour, par exemple une capsule le matin et une capsule le soir. Ceci assure le maintien d'une quantité constante de nintédanib dans votre circulation sanguine.
Avalez les capsules entières avec de l'eau, sans les mâcher. Il est recommandé de prendre les capsules avec des aliments, c'est-à-dire pendant ou juste avant ou après un repas. N'ouvrez pas les capsules et ne les écrasez pas (voir rubrique 5).

Adultes
La dose recommandée est d'une capsule de 100 mg deux fois par jour (soit un total de 200 mg par jour).

Ne prenez pas plus que la dose recommandée de deux capsules de Nintedanib Accord 100 mg par jour.

Si vous ne tolérez pas la dose recommandée de deux capsules de Nintedanib Accord 100 mg par jour (voir les effets indésirables possibles dans la rubrique 4), votre médecin peut vous conseiller d'arrêter de prendre ce médicament. Ne réduisez pas la dose et n'arrêtez pas le traitement de vous-même sans avoir tout d'abord consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus de Nintedanib Accord que vous n'auriez dû
Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Nintedanib Accord
Ne prenez pas deux capsules à la fois si vous avez oublié de prendre la dose précédente. Vous devez prendre la dose suivante de Nintedanib Accord comme programmé, à l'heure prévue recommandée par votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Nintedanib Accord
N'arrêtez pas le traitement par Nintedanib Accord sans avoir auparavant consulté votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, tant que votre médecin vous l'aura prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez faire particulièrement attention si vous ressentez les effets indésirables suivants pendant votre traitement par Nintedanib Accord :

Diarrhée *(très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10) :*
Une diarrhée peut entraîner une déshydratation : une perte de liquide et de sels importants (électrolytes, tels que le sodium et le potassium) de votre corps. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide et contactez immédiatement votre médecin. Démarrez dès que possible un traitement anti-diarrhéique approprié, par exemple par le lopéramide.

Les autres effets indésirables suivants ont été observés au cours d'un traitement avec ce médicament.
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

<u>Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)</u>

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- Vomissements
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Saignement
- Éruption cutanée
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- Pancréatite
- Inflammation du côlon
- Atteintes hépatiques graves
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Insuffisance rénale
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)

- Affection cérébrale se manifestant par des maux de tête, des troubles de la vision, une confusion, des convulsions ou d'autres troubles neurologiques comme une faiblesse dans un bras ou une jambe, avec ou sans hypertension (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)

Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)
- Nausées
- Vomissements
- Perte d'appétit
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- Perte de poids
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Saignement
- Atteintes hépatiques graves
- Éruption cutanée
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- Pancréatite
- Inflammation du côlon
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Insuffisance rénale
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Affection cérébrale se manifestant par des maux de tête, des troubles de la vision, une confusion, des convulsions ou d'autres troubles neurologiques comme une faiblesse dans un bras ou une jambe, avec ou sans hypertension (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)
- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- Saignement
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- Inflammation du côlon
- Atteintes hépatiques graves
- Insuffisance rénale
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Éruption cutanée
- Démangeaisons

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Crise cardiaque
- Pancréatite
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)
- Affection cérébrale se manifestant par des maux de tête, des troubles de la vision, une confusion, des convulsions ou d'autres troubles neurologiques comme une faiblesse dans un bras ou une jambe, avec ou sans hypertension (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nintedanib Accord

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette contenant les capsules est ouverte ou si une capsule est abîmée.
En cas de contact avec le contenu d'une capsule, lavez-vous les mains immédiatement et abondamment à l'eau (voir rubrique 3).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nintedanib Accord
- La substance active est le nintédanib. Chaque capsule molle contient une quantité d'ésilate de nintédanib équivalente à 100 mg de nintédanib.
- Les autres composants sont :
  Contenu de la capsule : Triglycérides à chaîne moyenne, lauroyl macrogolglycérides, lécithine (E322) (voir la rubrique 2)

Enveloppe de la capsule :	Gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)
Encre d'impression :	Gomme laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde d'ammonium et propylène glycol (E1520)

Comment se présente Nintedanib Accord et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules de Nintedanib Accord 100 mg sont des capsules de gélatine molle, de couleur pêche, opaques et oblongues, mesurant environ 16 mm, portant l'inscription « JF1 » imprimée à l'encre noire, et contenant une suspension de couleur jaune-vert vif à jaune pâle.

Les capsules de Nintedanib Accord 100 mg sont disponibles en conditionnements de :
- 30, 60 et 120 capsules molles (conditionnement multiple contenant 2 boîtes de 60 capsules molles chacune) sous plaquettes en aluminium/aluminium.
- 30 x 1, 60 x 1 et 120 x 1 capsules molles (conditionnement multiple contenant 2 boîtes de 60 capsules molles chacune) sous plaquettes en aluminium/aluminium, perforées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Pays-Bas

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Notice : Information du patient

Nintedanib Accord 150 mg capsules molles
nintédanib

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Nintedanib Accord et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nintedanib Accord
3. Comment prendre Nintedanib Accord
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nintedanib Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nintedanib Accord et dans quels cas est-il utilisé

Nintedanib Accord contient la substance active nintédanib, un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase ; il est utilisé pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif et de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS) chez l'adulte.

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie dans laquelle le tissu de vos poumons devient progressivement plus épais, rigide et cicatriciel. De ce fait, ce tissu cicatriciel réduit la capacité de transfert de l'oxygène des poumons vers la circulation sanguine et il devient difficile de respirer profondément. Nintedanib Accord aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif
Outre la FPI, d'autres maladies entraînent un épaississement, une rigidité et l'apparition dans le temps de tissu cicatriciel au niveau des poumons (fibrose pulmonaire) et qui s'aggravent progressivement (phénotype progressif). C'est notamment le cas des pneumopathies d'hypersensibilité, des pneumopathies interstitielles diffuses auto-immunes (ex., pneumopathie interstitielle diffuse associée à la polyarthrite rhumatoïde), des pneumopathies interstitielles non spécifiques idiopathiques, des pneumopathies interstitielles idiopathiques inclassables et d'autres pneumopathies interstitielles diffuses. Nintedanib Accord aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)
La sclérodermie systémique (ScS) également connue sous le nom de sclérodermie est une maladie auto-immune chronique rare qui touche le tissu conjonctif dans de nombreuses parties du corps. La sclérodermie systémique entraîne une fibrose (formation de tissu cicatriciel et rigidité) de la peau et d'organes internes comme les poumons. Quand les poumons sont atteints par la fibrose, on parle de

pneumopathie interstitielle diffuse (PID), c'est pourquoi la maladie est appelée « pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS) ». La fibrose pulmonaire limite la capacité des poumons à transférer l'oxygène dans le sang ainsi que la capacité respiratoire. Nintedanib Accord aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nintedanib Accord

Ne prenez jamais Nintedanib Accord
- si vous êtes enceinte,
- si vous êtes allergique au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Nintedanib Accord,
- si vous avez ou avez eu des problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux, ou si un taux élevé de protéines a été détecté dans vos urines,
- si vous avez ou avez eu une prédisposition au risque de saignement,
- si vous prenez des médicaments anticoagulants (tels que la warfarine, la phenprocoumone ou l'héparine),
- si vous prenez de la pirfénidone, car cela peut augmenter le risque de diarrhées, de nausées, de vomissements et de problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques (par exemple une crise cardiaque),
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale. Le nintédanib peut affecter la cicatrisation de vos plaies. Par conséquent, votre traitement par Nintedanib Accord sera généralement arrêté pendant un certain temps si vous devez subir une intervention. Votre médecin décidera quand reprendre le traitement avec ce médicament.
- si vous avez une tension artérielle élevée,
- si vous avez une pression artérielle anormalement élevée dans les poumons (hypertension pulmonaire),
- si vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.

Votre médecin vous prescrira certains examens sanguins, par exemple pour vérifier votre fonction hépatique. Votre médecin vous informera des résultats de ces examens et décidera si vous êtes en mesure de recevoir Nintedanib Accord.

Quand vous prenez ce médicament, informez immédiatement votre médecin,
- si vous avez de la diarrhée. Il est important de traiter la diarrhée de manière précoce (voir la rubrique 4) ;
- si vous vomissez ou si vous avez des nausées ;
- si vous présentez des symptômes inexpliqués comme l'apparition d'une coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), des urines foncées ou brunes (couleur thé), des douleurs dans la partie supérieure droite de votre abdomen, des saignements ou des ecchymoses apparaissant plus facilement que d'habitude ou que vous ressentez une fatigue inhabituelle ou inexpliquée. Il pourrait s'agir de symptômes d'une atteinte grave du foie ;
- si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'estomac, si vous avez de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une rigidité abdominale ou une sensation de ballonnement, car cela pourrait être des symptômes indiquant une perforation gastro-intestinale. Informez également votre médecin si vous avez déjà eu des ulcères gastro-intestinaux ou des diverticules de l'intestin ou si vous êtes traité(e) de façon concomitante par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (utilisés pour traiter les douleurs et l'inflammation) ou des corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation et les allergies), car cela peut augmenter le risque de perforation gastro-intestinale ;

- si vous ressentez des douleurs ou des crampes abdominales sévères associées à la présence de sang rouge dans les selles ou de diarrhées, car cela pourrait être les symptômes d'une inflammation due à une vascularisation inadaptée au niveau des intestins ;
- si vous ressentez une douleur, un gonflement, une rougeur, de la chaleur dans un membre car cela pourrait être des symptômes indiquant la présence d'un caillot sanguin dans l'une de vos veines ;
- si vous ressentez une oppression ou une douleur au niveau de la poitrine, généralement du côté gauche du corps, une douleur dans le cou, la mâchoire, l'épaule ou le bras, si vous avez des palpitations cardiaques, si vous présentez un essoufflement, si vous avez des nausées ou des vomissements, car cela pourrait être des symptômes d'une crise cardiaque ;
- si vous avez des saignements importants, quels qu'ils soient ;
- si vous présentez des ecchymoses, des saignements, de la fièvre, une fatigue et une confusion. Cela pourrait être le signe d'une lésion des vaisseaux sanguins connue sous le nom de microangiopathie thrombotique (MAT) ;
- si vous présentez des symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision, confusion, convulsions ou d'autres troubles neurologiques comme une faiblesse dans un bras ou une jambe, accompagnés ou non d'une hypertension. Il pourrait s'agir des symptômes d'une affection cérébrale appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR).

Enfants et adolescents
Nintedanib Accord ne doit pas être pris par des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Nintedanib Accord
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Nintedanib Accord peut interagir avec d'autres médicaments. Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent augmenter le taux de nintédanib dans votre sang et peuvent donc augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4) :
- kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques)
- érythromycine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes)
- cyclosporine (un médicament qui agit sur votre système immunitaire)

Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent diminuer le taux de nintédanib dans votre sang et donc réduire l'efficacité de Nintedanib Accord :
- rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
- carbamazépine, phénytoïne (médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- millepertuis (plante médicinale utilisée pour traiter la dépression)

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

<u>Grossesse</u>
Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse, car il peut nuire à l'enfant que vous portez et provoquer des anomalies congénitales.

Un test de grossesse devra être pratiqué pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant le début du traitement par Nintedanib Accord. Parlez-en à votre médecin.

<u>Contraception</u>
- Une méthode hautement efficace de contraception doit être utilisée par les femmes pouvant être enceintes pour éviter toute grossesse dès qu'elles débutent le traitement par Nintedanib Accord, pendant le traitement par Nintedanib Accord et pendant au moins 3 mois après la dernière prise de Nintedanib Accord.

- Demandez conseil à votre médecin pour des méthodes de contraception efficace et qui sont le mieux adaptées pour vous.
- Les vomissements et/ou la diarrhée ou d'autres troubles gastro-intestinaux peuvent diminuer l'absorption digestive des contraceptifs hormonaux par voie orale tels que la pilule contraceptive et réduire leur efficacité. Par conséquent, si vous présentez de tels troubles, demandez l'avis de votre médecin qui déterminera si une autre méthode de contraception pourrait être plus adaptée à votre situation.
- Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte pendant le traitement par Nintedanib Accord.

Allaitement
Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Nintedanib Accord, car il peut y avoir un risque d'effet délétère pour l'enfant allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Nintedanib Accord peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines si vous vous sentez mal.

Nintedanib Accord contient de la lécithine
Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, n'utilisez pas ce médicament (voir la rubrique 2).

3. Comment prendre Nintedanib Accord

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Prenez les capsules à 12 heures d'intervalle, approximativement à la même heure chaque jour, par exemple une capsule le matin et une capsule le soir. Ceci assure le maintien d'une quantité constante de nintédanib dans votre circulation sanguine. Avalez les capsules entières avec de l'eau, sans les mâcher. Il est recommandé de prendre les capsules avec des aliments, c'est-à-dire pendant ou juste avant ou après un repas. N'ouvrez pas les capsules et ne les écrasez pas (voir rubrique 5).

Adultes
La dose recommandée est d'une capsule de 150 mg deux fois par jour (soit un total de 300 mg par jour).

Ne prenez pas plus que la dose recommandée de deux capsules de Nintedanib Accord 150 mg par jour.

Si vous ne tolérez pas la dose recommandée de deux capsules de Nintedanib Accord 150 mg par jour (voir les effets indésirables possibles dans la rubrique 4), votre médecin peut réduire la dose journalière de Nintedanib Accord. Ne réduisez pas la dose et n'arrêtez pas le traitement de vous-même sans avoir tout d'abord consulté votre médecin.

Votre médecin peut réduire la dose recommandée à 100 mg deux fois par jour (soit un total de 200 mg par jour). Dans ce cas, votre médecin prescrira des capsules de Nintedanib Accord 100 mg pour votre traitement. Ne prenez pas plus de la dose recommandée de deux capsules de Nintedanib Accord 100 mg par jour si votre dose journalière a été réduite à 200 mg par jour.

Si vous avez pris plus de Nintedanib Accord que vous n'auriez dû
Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Nintedanib Accord
Ne prenez pas deux capsules à la fois si vous avez oublié de prendre la dose précédente. Vous devez prendre la dose suivante de Nintedanib Accord comme programmé, à l'heure prévue recommandée par votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Nintedanib Accord
N'arrêtez pas le traitement par Nintedanib Accord sans avoir auparavant consulté votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, tant que votre médecin vous l'aura prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez faire particulièrement attention si vous ressentez les effets indésirables suivants pendant votre traitement par Nintedanib Accord :

Diarrhée *(très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10) :*
Une diarrhée peut entraîner une déshydratation : une perte de liquide et de sels importants (électrolytes, tels que le sodium et le potassium) de votre corps. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide et contactez immédiatement votre médecin. Démarrez dès que possible un traitement anti-diarrhéique approprié, par exemple par le lopéramide.

Les autres effets indésirables suivants ont été observés au cours d'un traitement avec ce médicament.
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

<u>Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)</u>

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- Vomissements
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Saignement
- Éruption cutanée
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- Pancréatite
- Inflammation du côlon
- Atteintes hépatiques graves
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Insuffisance rénale

- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Affection cérébrale se manifestant par des maux de tête, des troubles de la vision, une confusion, des convulsions ou d'autres troubles neurologiques comme une faiblesse dans un bras ou une jambe, avec ou sans hypertension (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)

<u>Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif</u>

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)
- Nausées
- Vomissements
- Perte d'appétit
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- Perte de poids
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Saignement
- Atteintes hépatiques graves
- Éruption cutanée
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- Pancréatite
- Inflammation du côlon
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Insuffisance rénale
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Affection cérébrale se manifestant par des maux de tête, des troubles de la vision, une confusion, des convulsions ou d'autres troubles neurologiques comme une faiblesse dans un bras ou une jambe, avec ou sans hypertension (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)

<u>Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)</u>

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)
- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- Saignement
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Perte d'appétit

- Perte de poids
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- Inflammation du côlon
- Atteintes hépatiques graves
- Insuffisance rénale
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Éruption cutanée
- Démangeaisons

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Crise cardiaque
- Pancréatite
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)
- Affection cérébrale se manifestant par des maux de tête, des troubles de la vision, une confusion, des convulsions ou d'autres troubles neurologiques comme une faiblesse dans un bras ou une jambe, avec ou sans hypertension (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nintedanib Accord

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette contenant les capsules est ouverte ou si une capsule est abîmée.
En cas de contact avec le contenu d'une capsule, lavez-vous les mains immédiatement et abondamment à l'eau (voir rubrique 3).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nintedanib Accord

- La substance active est le nintédanib. Chaque capsule molle contient une quantité d'ésilate de nintédanib équivalente à 150 mg de nintédanib.
- Les autres composants sont :

Contenu de la capsule :	Triglycérides à chaîne moyenne, lauroyl macrogolglycérides lécithine (E322) (voir la rubrique 2)
Enveloppe de la capsule :	Gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)
Encre d'impression :	Gomme laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde d'ammonium et propylène glycol (E1520)

Comment se présente Nintedanib Accord et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules de Nintedanib Accord 150 mg sont des capsules de gélatine molle, de couleur marron, opaques et oblongues, mesurant environ 18 mm, portant l'inscription « JF2 » imprimée à l'encre noire, contenant une suspension de couleur jaune-vert vif à jaune pâle.

Les capsules molles Nintedanib Accord 150 mg sont disponibles en conditionnements de :
- 30 et 60 capsules molles sous plaquettes en aluminium/aluminium.
- 30 x 1 et 60 x 1 capsules molles sous plaquettes en aluminium/aluminium, perforées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Pays-Bas

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.