ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli Nintedanib
Accord 150 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli
Ogni capsula molle contiene nintedanib esilato equivalente a 100 mg di nintedanib
Eccipiente con effetti noti
Ogni capsula molle da 100 mg contiene 1,2 mg di lecitina di soia.

Nintedanib Accord 150 mg capsule molli
Ogni capsula molle contiene nintedanib esilato equivalente a 150 mg di nintedanib
Eccipiente con effetti noti
Ogni capsula molle da 150 mg contiene 1,8 mg di lecitina di soia. Per

l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli (capsule).

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli
Capsula molle di gelatina di circa 16 mm, color pesca, opaca, di forma oblunga, con "JF1" impresso con inchiostro nero, contenente una sospensione di colore da giallo-verde brillante a giallo pallido.

Nintedanib Accord 150 mg capsule molli
Capsula molle di gelatina di circa 18 mm, di colore marrone, opaca, di forma oblunga, con "JF2" impresso con inchiostro nero, contenente una sospensione di colore da giallo-verde brillante a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nintedanib Accord è indicato negli adulti per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (*idiopathic pulmonary fibrosis,* IPF).

Nintedanib Accord è inoltre indicato negli adulti per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (*interstitial lung disease,* ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo (vedere paragrafo 5.1).

Nintedanib Accord è indicato negli adulti per il trattamento della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (*systemic sclerosis associated interstitial lung disease,* SSc-ILD).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella gestione di malattie per cui nintedanib Accord è approvato.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è 150 mg di nintedanib due volte al giorno somministrata a circa 12 ore di distanza.
La dose da 100 mg due volte al giorno è raccomandata solo nei pazienti che non tollerano la dose da 150 mg due volte al giorno.

Se viene dimenticata una dose, la somministrazione successiva deve essere effettuata all'orario previsto della dose raccomandata. Se viene saltata una dose, il paziente non deve prendere una dose aggiuntiva. La dose massima giornaliera raccomandata di 300 mg non deve essere superata.

Aggiustamenti della dose
In aggiunta al trattamento sintomatico quando applicabile, la gestione delle reazioni avverse a nintedanib Accord (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) può prevedere la riduzione della dose e la sospensione temporanea del trattamento finché la specifica reazione avversa non ritorna a livelli che consentono il proseguimento della terapia. Il trattamento con nintedanib Accord può essere ripreso alla dose intera (150 mg due volte al giorno nei pazienti adulti) o ad una dose ridotta (100 mg due volte al giorno nei pazienti adulti). Se il paziente adulto non tollera 100 mg due volte al giorno, il trattamento con Nintedanib Accord deve essere interrotto.

Se diarrea, nausea e/o vomito persistono nonostante una terapia di supporto appropriata (inclusa la terapia antiemetica) può essere necessaria la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Il trattamento può essere ripreso ad una dose ridotta (100 mg due volte al giorno nei pazienti adulti) o alla dose intera (150 mg due volte al giorno nei pazienti adulti). In caso di diarrea, nausea e/o vomito severi e persistenti nonostante il trattamento sintomatico, la terapia con Nintedanib Accord deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

In caso di sospensione dovuta all'aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) o dell'alanina aminotransferasi (ALT) > 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN), quando le transaminasi sono tornate ai valori basali il trattamento con Nintedanib Accord può essere reintrodotto a una dose ridotta (100 mg due volte al giorno nei pazienti adulti) che può essere successivamente aumentata alla dose intera (150 mg due volte al giorno nei pazienti adulti) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazioni speciali
Popolazione pediatrica
Nintedanib non deve essere usato nei bambini (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Anziani (≥ 65 anni)
Globalmente nei pazienti anziani non sono state osservate differenze nella sicurezza e nell'efficacia. Non è necessario l'aggiustamento della dose *a priori*nei pazienti anziani. Nei pazienti di età ≥ 75 anni è più probabile che sia necessaria la riduzione della dose per gestire gli effetti avversi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min).

Compromissione epatica
Nei pazienti adulti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) la dose raccomandata di nintedanib Accord è 100 mg due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A), deve essere presa in considerazione la sospensione temporanea o l'interruzione del trattamento per la gestione delle reazioni avverse. La sicurezza e l'efficacia di nintedanib Accord non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica classificata come Child Pugh B e C. Il trattamento con nintedanib Accord dei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) e severa (Child Pugh C) non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione
Nintedanib Accord è per uso orale. Le capsule devono essere assunte con il cibo; la capsula deve essere deglutita intera con acqua e non deve essere masticata. La capsula non deve essere aperta o frantumata (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Ipersensibilità a nintedanib, alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Patologie gastrointestinali
Diarrea
Negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1) la diarrea è stata la reazione avversa gastrointestinale più frequentemente riportata (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti, la reazione avversa è stata di intensità da lieve a moderata e si è verificata entro i primi 3 mesi di trattamento.

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati gravi casi di diarrea che hanno portato a disidratazione e disturbi elettrolitici. I pazienti devono essere trattati alla comparsa dei primi segni, con un'adeguata idratazione e con la somministrazione di medicinali antidiarroici, ad esempio loperamide, e può richiedere la riduzione della dose o la sospensione della terapia. Il trattamento con nintedanib può essere ripreso ad una dose ridotta o alla dose intera (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose). In caso di diarrea severa persistente nonostante il trattamento sintomatico, la terapia con nintedanib deve essere interrotta.

Nausea e vomito
Nausea e vomito sono state reazioni avverse gastrointestinali segnalate frequentemente (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti con nausea e vomito, l'evento è stato di intensità da lieve a moderata. Negli studi clinici, la nausea ha determinato l'interruzione del trattamento con nintedanib in percentuali fino al 2,1% dei pazienti e il vomito ha determinato l'interruzione del trattamento con nintedanib in percentuali fino all'1,4% dei pazienti.

Se i sintomi persistono nonostante una terapia di supporto appropriata (inclusa la terapia antiemetica) può essere necessaria la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Il trattamento può essere ripreso ad una dose ridotta o alla dose intera (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose). In caso di sintomi severi e persistenti la terapia con nintedanib deve essere interrotta.

Funzionalità epatica
La sicurezza e l'efficacia di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Pertanto, il trattamento con nintedanib non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). A causa dell'esposizione aumentata, il rischio di reazioni avverse può essere aumentato nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A). I pazienti adulti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) devono essere trattati con una dose ridotta di nintedanib (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In pazienti trattati con nintedanib sono stati osservati casi di danno epatico indotto da farmaci, incluso danno epatico severo con esito fatale. Nella maggior parte dei casi, gli eventi epatici si sono verificati entro i primi tre mesi di trattamento. Pertanto, i livelli epatici di transaminasi e bilirubina devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento e durante il primo mese di trattamento con nintedanib. I pazienti devono poi essere monitorati a intervalli regolari nei successivi due mesi di trattamento e in seguito periodicamente, ad es. ad ogni visita del paziente o secondo indicazioni cliniche.

Nella maggior parte dei casi gli aumenti degli enzimi epatici (ALT, AST, fosfatasi alcalina ematica (ALKP), gamma glutamil transferasi (GGT), vedere paragrafo 4.8) e della bilirubina erano reversibili a seguito di riduzione o interruzione della dose. Se vengono rilevati aumenti delle transaminasi (AST o

ALT) > 3 xULN, è raccomandata la riduzione della dose o la sospensione della terapia con nintedanib e il paziente deve essere strettamente monitorato. Quando le transaminasi sono tornate ai valori basali, il trattamento con nintedanib può essere ripreso a una dose intera o reintrodotto a una dose ridotta che può essere successivamente aumentata alla dose intera (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose).Se l'aumento dei test epatici è associato a segni o sintomi clinici di danno epatico, ad es. ittero, il trattamento con nintedanib deve essere interrotto in modo permanente. Devono essere ricercate cause alternative dell'aumento degli enzimi epatici.

I pazienti adulti con basso peso corporeo (< 65 kg), asiatici e di sesso femminile hanno un rischio più elevato di aumento degli enzimi epatici. L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età del paziente, ciò può causare anche un maggiore rischio di aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti che presentano questi fattori di rischio.

Funzione renale
Con l'uso di nintedanib sono stati segnalati casi di compromissione/insufficienza renale, a volte con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).
Durante la terapia con nintedanib i pazienti devono essere monitorati, con particolare attenzione per quei pazienti che presentano fattori di rischio di compromissione/insufficienza renale. In caso di compromissione/insufficienza renale deve essere preso in considerazione l'aggiustamento della terapia (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose).

Emorragia
L'inibizione del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) può essere associata ad aumento del rischio di sanguinamento.
I pazienti con un rischio noto di sanguinamento, inclusi i pazienti con predisposizione ereditaria al sanguinamento o i pazienti in trattamento con una dose intera di anticoagulante, non sono stati inclusi negli studi clinici. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati eventi di sanguinamento non gravi e gravi, alcuni dei quali sono risultati fatali (inclusi i pazienti sottoposti e non sottoposti a terapia anticoagulante o trattati con altri medicinali che possono provocare sanguinamento). Pertanto questi pazienti devono essere trattati con nintedanib se i benefici previsti superano il rischio potenziale.

Eventi tromboembolici arteriosi
I pazienti con storia recente di infarto miocardico o ictus sono stati esclusi dagli studi clinici. Negli studi clinici in pazienti adulti, eventi tromboembolici arteriosi non sono stati segnalati frequentemente (2,5% con nintedanib contro 0,7% con il placebo per INPULSIS; 0,9% con nintedanib contro 0,9% con il placebo per INBUILD; 0,7% con nintedanib contro 0,7% con il placebo per SENSCIS). Negli studi INPULSIS, una percentuale maggiore di pazienti ha manifestato infarti miocardici nel gruppo nintedanib (1,6%) rispetto al gruppo placebo (0,5%), mentre gli eventi avversi riconducibili a patologia cardiaca ischemica si sono verificati con frequenze simili nei gruppi nintedanib e placebo. Nello studio INBUILD, l'infarto miocardico è stato osservato con frequenze ridotte: 0,9% con nintedanib contro 0,9% con il placebo. Nello studio SENSCIS l'infarto miocardico è stato osservato con frequenze ridotte nel gruppo trattato con placebo (0,7%) e non è stato osservato nel gruppo trattato con nintedanib.
Deve essere prestata cautela nel trattamento di pazienti con maggiore rischio cardiovascolare, incluse le patologie coronariche note. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di ischemia miocardica acuta deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

Aneurismi e dissezioni arteriose
L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con nintedanib, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

Tromboembolismo venoso
Negli studi clinici non è stato osservato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti trattati con nintedanib. A causa del meccanismo d'azione di nintedanib i pazienti possono

presentare un maggiore rischio di eventi tromboembolici.

Perforazioni gastrointestinali e colite ischemica
Negli studi clinici in pazienti adulti, la frequenza dei pazienti con perforazione è risultata fino allo 0,3% in entrambi i gruppi di trattamento. A causa del meccanismo d'azione di nintedanib, i pazienti possono presentare un maggiore rischio di perforazioni gastrointestinali. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati casi di perforazioni gastrointestinali e casi di colite ischemica, alcuni dei quali sono risultati fatali. Deve essere prestata particolare attenzione al trattamento di pazienti con pregressi interventi di chirurgia addominale, con precedenti anamnestici di ulcera peptica o malattia diverticolare o in trattamento concomitante con corticosteroidi o FANS. Nintedanib deve essere iniziato solo a partire da 4 settimane dopo un intervento di chirurgia addominale. La terapia con nintedanib deve essere interrotta in modo permanente nei pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale o colite ischemica. Eccezionalmente, nintedanib può essere reintrodotto dopo la risoluzione completa della colite ischemica e l'attenta valutazione delle condizioni del paziente e di altri fattori di rischio.

Proteinuria nel range nefrosico e microangiopatia trombotica
Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati segnalati pochissimi casi di proteinuria nel range nefrosico, con o senza compromissione della funzione renale. In singoli casi, i reperti istologici erano coerenti con una microangiopatia glomerulare, con o senza trombi renali. Dopo la sospensione del trattamento con nintedanib è stata osservata un'inversione dei sintomi, in alcuni casi con proteinuria residua. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di sindrome nefrosica deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. Gli inibitori del pathway del VEGF sono stati associati a microangiopatia trombotica (*thrombotic microangiopathy*, TMA), inclusi pochissimi casi segnalati con nintedanib. Se compaiono reperti di laboratorio o clinici associati a TMA in un paziente che assume nintedanib, il trattamento con nintedanib deve essere sospeso e deve essere completata una valutazione approfondita della TMA.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)
Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati segnalati alcuni casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES).
La PRES è un disturbo neurologico (confermato mediante imaging a risonanza magnetica) che può manifestarsi con cefalea, ipertensione, disturbi visivi, convulsioni, letargia, confusione e altre alterazioni visive e neurologiche e può essere fatale. La PRES è stata segnalata con altri inibitori del VEGF.
In caso di sospetta PRES, il trattamento con nintedanib deve essere sospeso. Non vi è esperienza sulla ripresa della terapia con nintedanib in pazienti con pregressa PRES e una decisione in tal senso deve essere lasciata alla raccomandazione del medico.

Ipertensione
La somministrazione di nintedanib può aumentare la pressione arteriosa. La pressione arteriosa sistemica deve essere misurata periodicamente e secondo le indicazioni cliniche.

Ipertensione polmonare
I dati sull'uso di nintedanib in pazienti con ipertensione polmonare sono limitati.
I pazienti con ipertensione polmonare significativa (indice cardiaco $\leq$ 2L/min/m^2, o epoprostenolo/treprostinil per via parenterale o insufficienza ventricolare destra significativa) sono stati esclusi dagli studi INBUILD e SENSCIS. Nintedanib non deve essere utilizzato in pazienti con ipertensione polmonare severa. Nei pazienti con ipertensione polmonare da lieve a moderata si raccomanda un attento monitoraggio.

Complicazione della guarigione delle ferite
Negli studi clinici non è stato osservato un aumento della frequenza della compromissione della guarigione delle ferite. Sulla base del meccanismo d'azione, nintedanib può compromettere la guarigione delle ferite. Non sono stati condotti studi specifici per indagare l'effetto di nintedanib sulla guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con nintedanib deve essere iniziato, oppure ripreso in caso di interruzione perioperatoria, in base al giudizio clinico riguardo ad un'adeguata guarigione della ferita.

Associazione con pirfenidone
Il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato in uno studio

farmacocinetico dedicato su pazienti con IPF. Sulla base dei risultati, non vi è alcuna evidenza di un'interazione farmacocinetica rilevante farmaco-farmaco tra nintedanib e pirfenidone somministrati in associazione (vedere paragrafo 5.2). Data la similarità dei profili di sicurezza di entrambi i medicinali, sono attese reazioni avverse aggiuntive, comprese quelle gastrointestinali ed epatiche. Non è stato stabilito il rapporto beneficio/rischio dell'associazione con pirfenidone.

Effetto sull'intervallo QT
Non è stata osservata evidenza di prolungamento dell'intervallo QT per nintedanib nel programma di studi clinici (paragrafo 5.1). Poiché altri inibitori delle tirosin-chinasi esercitano notoriamente un effetto sull'intervallo QT, deve essere prestata cautela nella somministrazione di nintedanib ai pazienti che possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc.

Reazioni allergiche
Nei soggetti con allergia alla soia, i prodotti dietetici a base di soia notoriamente causano reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi severa. I pazienti con allergia nota alle proteine delle arachidi hanno un maggiore rischio di manifestare reazioni severe alle preparazioni a base di soia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Glicoproteina P (P-gp)
Nintedanib è un substrato della P-gp (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione con ketoconazolo, un inibitore potente della P-gp, ha aumentato l'esposizione a nintedanib di 1,61 volte per quanto riguarda l'AUC e di 1,83 volte per quanto riguarda la C_{max} in uno studio specifico di interazione farmacologica. In uno studio di interazione farmacologica con rifampicina, un induttore potente della P-gp, l'esposizione a nintedanib risultava diminuita al 50,3% per quanto riguarda l'AUC e al 60,3% per la C_{max} nella co-somministrazione con rifampicina rispetto alla somministrazione del solo nintedanib. Alcuni inibitori potenti della P-gp (ad esempio ketoconazolo, eritromicina o ciclosporina), se somministrati in associazione con nintedanib, possono aumentare l'esposizione a nintedanib. In tali casi i pazienti devono essere monitorati attentamente per verificare la tollerabilità di nintedanib. La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con nintedanib (vedere paragrafo 4.2).

Gli induttori potenti della P-gp (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni) possono diminuire l'esposizione a nintedanib. In caso di co-somministrazione, deve essere considerata la scelta di un medicinale alternativo che abbia un potenziale di induzione della P-gp minimo o assente.

Enzimi del citocromo (CYP)
Solo una minima parte della biotrasformazione di nintedanib è mediata dal CYP. Nintedanib e i suoi metaboliti, BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero e il suo glucuronide, non inibivano né inducevano gli enzimi CYP negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.2). Si ritiene che la probabilità di interazioni farmacologiche con nintedanib sulla base del metabolismo mediato dal CYP sia bassa.

Associazione con altri medicinali
L'associazione di nintedanib con contraccettivi ormonali orali non ha alterato in misura rilevante la farmacocinetica dei contraccettivi ormonali orali (vedere paragrafo 5.2).

L'associazione di nintedanib con bosentan non ha alterato la farmacocinetica di nintedanib (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione
Nintedanib può causare danni al feto nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare le gravidanze durante il trattamento con nintedanib e di usare metodi contraccettivi altamente efficaci all'inizio del trattamento, durante il trattamento con nintedanib e per almeno 3 mesi dall'ultima dose. Nintedanib non influenza in misura rilevante l'esposizione plasmatica a etinilestradiolo e levonorgestrel (vedere paragrafo 5.2). L'efficacia dei contraccettivi ormonali orali può essere compromessa in caso di vomito e/o diarrea o altre condizioni che possono influire sull'assorbimento. Alle donne che assumono contraccettivi ormonali orali e che presentano tali condizioni deve essere consigliato l'uso di un metodo contraccettivo altamente efficace alternativo.

Gravidanza
Non ci sono informazioni sull'uso di nintedanib nelle donne in gravidanza, ma gli studi preclinici sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva di questo principio attivo (vedere paragrafo 5.3). Poiché nintedanib può causare danni al feto anche nell'uomo, non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3) e, prima dell trattamento con nintedanib, è necessario eseguire un test di gravidanza, e, ove opportuno, durante il trattamento.

Le pazienti devono essere invitate ad informare il medico o il farmacista in caso di gravidanza durante la terapia con nintedanib.

Se è in corso una gravidanza durante la terapia con nintedanib, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere informata sui potenziali rischi per il feto.

Allattamento
Non esistono informazioni sull'escrezione di nintedanib e dei suoi metaboliti nel latte materno.
Gli studi preclinici hanno mostrato che piccole quantità di nintedanib e i relativi metaboliti (≤ 0,5% della dose somministrata) sono escrete nel latte dei ratti. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con nintedanib.

Fertilità
Sulla base degli studi preclinici non esiste evidenza di compromissione della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Da studi di tossicità cronica e subcronica, non vi è evidenza di compromissione della fertilità femminile nel ratto ad un livello di esposizione sistemica paragonabile al livello raggiunto con la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 150 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nintedanib Accord altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari durante il trattamento con Nintedanib Accord.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza associate all'uso di nintedanib includevano diarrea, nausea e vomito, dolore addominale, appetito diminuito, peso diminuito ed enzimi epatici aumentati.

Per la gestione di reazioni avverse selezionate, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse
La Tabella 1 fornisce un riassunto delle reazioni avverse al medicinale (ADR) secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC) e per categorie di frequenza utilizzando la convenzione seguente:
molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Riassunto delle ADR per categoria di frequenza

	Frequenza		
Classificazione per sistemi e organi termine preferito	**Fibrosi polmonare idiopatica**	**Altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo**	**Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica**
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Trombocitopenia	Non comune	Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Peso diminuito	Comune	Comune	Comune
Appetito diminuito	Comune	Molto comune	Comune
Disidratazione	Non comune	Non comune	Non nota
Patologie cardiache			
Infarto miocardico	Non comune	Non comune	Non nota
Patologie vascolari			
Sanguinamento (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Comune	Comune
Ipertensione	Non comune	Comune	Comune
Aneurismi e dissezioni arteriose	Non nota	Non nota	Non nota
Patologie gastrointestinali			
Diarrea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Nausea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dolore addominale	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Vomito	Comune	Molto comune	Molto comune
Pancreatite	Non comune	Non comune	Non nota
Colite	Non comune	Non comune	Non comune
Patologie epatobiliari			
Danno epatico indotto da farmaci	Non comune	Comune	Non comune
Enzimi Epatici aumentati	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata	Comune	Molto comune	Comune
Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata	Comune	Comune	Comune
Gamma glutamil transferasi (GGT) aumentata	Comune	Comune	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune	Non comune	Non nota
Fosfatasi alcalina ematica (ALKP) aumentata	Non comune	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea	Comune	Comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune	Non comune
Alopecia	Non comune	Non comune	Non nota
Patologie renali e urinarie			
Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)	Non nota	Non nota	Non comune
Proteinuria	Non comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	Comune	Comune	Comune
Sindrome da encefalopatia	Non nota	Non nota	Non nota

posteriore reversibile			

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Diarrea
Negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1), la diarrea è stata l'evento gastrointestinale più frequentemente riportato. Nella maggior parte dei pazienti, l'evento è stato di intensità da lieve a moderata. Oltre i due terzi dei pazienti che hanno manifestato diarrea hanno segnalato la prima insorgenza durante i primi tre mesi di trattamento. Nella maggior parte dei pazienti, gli eventi erano trattati con terapia antidiarroica, riduzione della dose o interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Un riepilogo degli eventi di diarrea riportati negli studi clinici è indicato nella Tabella 2.

Tabella 2: Diarrea negli studi clinici in 52 settimane

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Diarrea	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Diarrea severa	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Diarrea che ha portato alla riduzione della dose di nintedanib	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Diarrea che ha portato all'interruzione di nintedanib	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Enzimi epatici aumentati
Negli studi INPULSIS, sono stati riportati aumenti degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.4) nel 13,6% dei pazienti trattati con nintedanib rispetto al 2,6% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio INBUILD, sono stati riportati aumenti degli enzimi epatici nel 22,6% dei pazienti trattati con nintedanib rispetto al 5,7% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio SENSCIS, sono stati riportati aumenti degli enzimi epatici nel 13,2% dei pazienti trattati con nintedanib rispetto al 3,1% dei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti degli enzimi epatici erano reversibili e non erano associati a patologie epatiche clinicamente manifeste.
Per maggiori informazioni sulle popolazioni speciali, sulle misure raccomandate e sugli aggiustamenti della dose in caso di diarrea ed enzimi epatici aumentati, fare riferimento rispettivamente ai paragrafi 4.4 e 4.2.

Sanguinamento
Negli studi clinici, la frequenza dei pazienti con sanguinamento è stata leggermente superiore nei pazienti trattati con nintedanib oppure comparabile tra i bracci di trattamento (10,3% con nintedanib contro 7,8% con il placebo per INPULSIS; 11,1% con nintedanib contro 12,7% con il placebo per INBUILD; 11,1% contro 8,3% con il placebo per SENSCIS). L'evento di sanguinamento più comunemente riportato è stata l'epistassi non grave. Gravi eventi di sanguinamento sono stati osservati con frequenze ridotte nei 2 gruppi di trattamento (1,3% con nintedanib contro 1,4% con il placebo per INPULSIS; 0,9% con nintedanib contro 1,5% con il placebo per INBUILD; 1,4% contro 0,7% con il placebo per SENSCIS).
Gli eventi di sanguinamento occorsi nel periodo successivo all'immissione in commercio includono, ma non sono limitati a, l'apparato gastrointestinale, respiratorio e il sistema nervoso centrale. Di questi, l'apparato gastrointestinale è stato quello più frequentemente coinvolto (vedere paragrafo 4.4).

Proteinuria
Negli studi clinici, la frequenza dei pazienti con proteinuria è stata bassa e comparabile tra i bracci di trattamento (0,8% con nintedanib contro 0,5% con il placebo per INPULSIS; 1,5% con nintedanib contro 1,8% con il placebo per INBUILD; 1,0% con nintedanib contro 0,0% con il placebo per SENSCIS). Negli studi clinici non sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati segnalati pochissimi casi di proteinuria nel range nefrosico, con o senza compromissione della funzione renale. In singoli casi, i reperti istologici erano coerenti con una microangiopatia glomerulare, con o senza trombi renali. Dopo la sospensione del

trattamento con nintedanib è stata osservata un'inversione dei sintomi, in alcuni casi con proteinuria residua. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di sindrome nefrosica deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Esistono dati limitati sulla sicurezza di nintedanib nei pazienti pediatrici.
Un totale di 39 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni è stato trattato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, seguito da un trattamento in aperto con nintedanib di durata variabile (vedere paragrafo 5.1). Coerentemente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti adulti con IPF, altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo e SSc-ILD, le reazioni avverse più comunemente segnalate con nintedanib durante il periodo controllato verso placebo sono state diarrea (38,5%), vomito (26,9%), nausea (19,2%), dolore addominale (19,2%) e cefalea (11,5%).

Le patologie epatobiliari segnalate con nintedanib durante il periodo controllato verso placebo sono state danno epatico (3,8%) e test della funzionalità epatica aumentato (3,8%). Data la limitatezza dei dati, non è chiaro se il rischio di danno epatico indotto da farmaci sia simile nei bambini rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dei dati preclinici, negli studi clinici pediatrici sono stati monitorati come rischi potenziali le ossa, la crescita e lo sviluppo dei denti (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale impatto sulla crescita e sullo sviluppo dei denti non è noto (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici. Esistono incertezze sul potenziale impatto sulla crescita, sullo sviluppo dei denti, sulla pubertà e sul rischio di danno epatico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto né un trattamento specifici per il sovradosaggio da nintedanib. Due pazienti inclusi nel programma oncologico hanno riportato un sovradosaggio massimo di 600 mg due volte al giorno fino a otto giorni. Le reazioni avverse osservate erano coerenti con il profilo di sicurezza noto per nintedanib, cioè enzimi epatici aumentati e sintomi gastrointestinali. Tali reazioni avverse si sono risolte in entrambi i pazienti. Negli studi INPULSIS, un paziente è stato inavvertitamente esposto ad una dose di 600 mg al giorno per un totale di 21 giorni. Si è verificato un evento avverso non grave (nasofaringite) risoltosi durante il periodo di dose non corretta, mentre non sono insorti altri eventi. In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere interrotto e devono essere avviate adeguate misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein chinasi, codice ATC: L01EX09

Meccanismo d'azione
Nintedanib è una piccola molecola che inibisce l'attività dei recettori tirosin-chinasici per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR) α e ß, il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) 1-3 e il VEGFR 1-3. Inoltre, nintedanib inibisce le chinasi Lck (proteina tirosin chinasi linfocito-specifica), Lyn (proteina tirosin chinasi lyn), Src (proteina tirosin chinasi proto-oncogena src) e CSF1R (recettore per il fattore stimolante le colonie 1). Nintedanib si lega in modo competitivo al sito di legame per l'adenosina trifosfato (ATP) di queste chinasi e blocca le cascate di segnalazione intracellulare, che è stato dimostrato essere coinvolte nella patogenesi del rimodellamento del tessuto fibrotico nella malattia

interstiziale polmonare.

Effetti farmacodinamici
Studi *in vitro* su cellule umane hanno dimostrato come nintedanib inibisca i processi che si ritiene siano coinvolti nell'avvio della patogenesi fibrotica, nel rilascio dei mediatori pro-fibrotici dalle cellule monocitiche del sangue periferico e nella polarizzazione dei macrofagi per attivarli in modo alternativo. Nintedanib ha dimostrato di inibire i processi fondamentali della fibrosi d'organo, la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti, la trasformazione in fenotipo dei miofibroblasti attivi e la secrezione della matrice extracellulare. Negli studi su animali in modelli multipli di IPF, SSc/SSc-ILD, ILD associata ad artrite reumatoide (AR) e altre fibrosi d'organo, nintedanib ha dimostrato effetti antinfiammatori e anti-fibrotici su polmone, pelle, cuore, rene e fegato. Nintedanib esercita anche un'azione vascolare. Ha ridotto l'apoptosi delle cellule endoteliali microvascolari dermiche e ha attenuato il rimodellamento vascolare polmonare, riducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, lo spessore delle pareti dei vasi polmonari e la percentuale di occlusione dei vasi polmonari.

Efficacia e sicurezza clinica

Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

L'efficacia clinica di nintedanib è stata studiata nei pazienti con IPF in due studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo con designo identico (INPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS-2 (1199.34)). I pazienti con capacità vitale forzata (CVF) basale < 50% rispetto al valore teorico o capacità di diffusione del monossido di carbonio al basale (DLCO, corretta per il valore di emoglobina) < 30% rispetto al valore teorico sono stati esclusi dagli studi. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 3:2 al trattamento con nintedanib 150 mg o placebo due volte al giorno per 52 settimane.

L'obiettivo primario era il tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (CVF). Gli obiettivi secondari principali erano il cambiamento rispetto al basale del punteggio totale del Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) a 52 settimane e il tempo alla prima esacerbazione acuta dell'IPF.

Tasso annuale di declino della CVF
Il tasso annuale di declino della CVF (in mL) era significativamente ridotto nei pazienti che hanno ricevuto nintedanib rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. L'effetto del trattamento è risultato coerente in entrambi gli studi. Vedere la Tabella 3 per i risultati individuali e aggregati.

Tabella 3: Tasso annuale di declino della CVF (mL) negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati - gruppi di trattamento

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	204	309	219	329	423	638
Tasso[1] (ES) di declino in 52 settimane	−239,9 (18,71)	−114,7 (15,33)	−207,3 (19,31)	−113,6 (15,73)	−223,5 (13,45)	−113,6 (10,98)
Confronto verso placebo						
Differenza[1]		125,3		93,7		109,9
IC 95%		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
valore p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

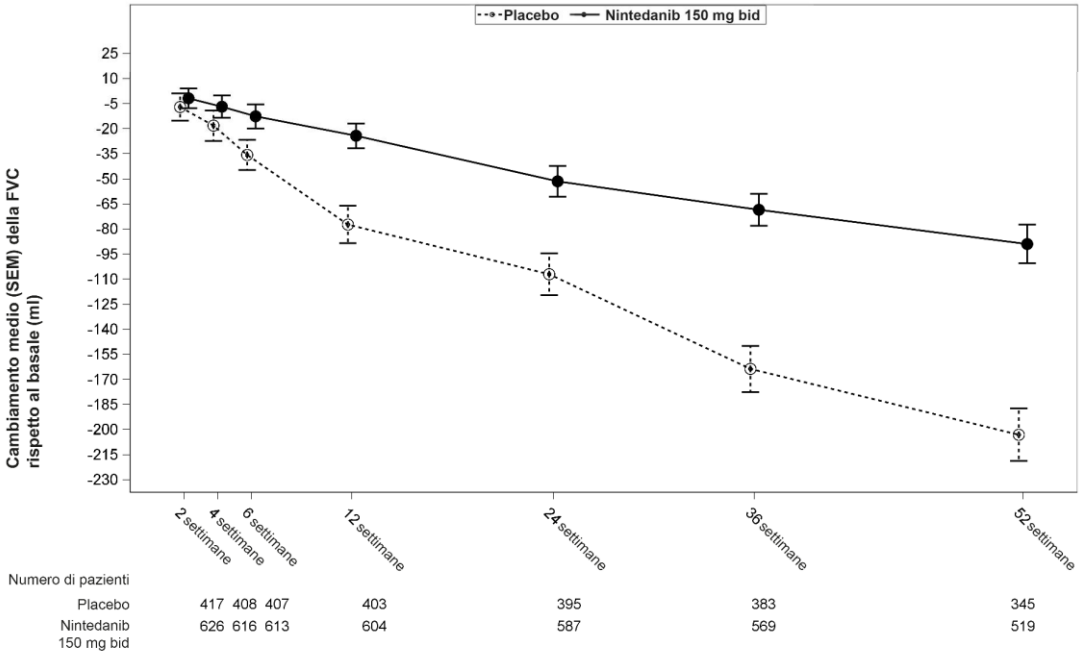
[1] Stimato in base a un modello di regressione a coefficienti casuali.

IC: intervallo di confidenza

In un'analisi di sensibilità che ha assunto che per i pazienti con dati mancanti alla settimana 52 il declino dopo l'ultimo valore osservato sarebbe stato come nel paziente in trattamento con placebo, la differenza nel tasso annuale di declino fra nintedanib e placebo è risultata di 113,9 mL/anno (IC 95% 69,2; 158,5) in INPULSIS-1 e di 83,3 mL/anno (IC 95% 37,6; 129,0) in INPULSIS-2.

Vedere la Figura 1 per l'andamento nel tempo del declino rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento, in base all'analisi dei dati aggregati degli studi INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Figura 1: Media (ESM, errore standard della media) del cambiamento della CVF rispetto al basale osservata nel tempo (mL), dati aggregati degli studi INPULSIS-1 e INPULSIS-2



bid = due volte al giorno

Analisi CVF responder
In entrambi gli studi INPULSIS, la proporzione di CVF responder, definita come i pazienti con un declino assoluto della % di CVF prevista in misura non superiore al 5% (una soglia indicativa dell'aumento del rischio di mortalità nell'IPF) era significativamente superiore nel gruppo nintedanib rispetto al gruppo placebo. Risultati simili sono stati osservati nelle analisi che hanno utilizzato una soglia conservativa del 10%. Vedere la Tabella 4 per i risultati individuali e aggregati.

Tabella 4: Proporzione di CVF responder a 52 settimane negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati - gruppi di trattamento

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	204	309	219	329	423	638
Soglia 5%						
Numero (%) di responder CVF[1]	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Confronto verso placebo						
Odds ratio		1,85		1,79		1,84
IC 95%		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
valore p[2]		0,0010		0,0011		< 0,0001
Soglia 10%						
Numero (%) di responder CVF[1]	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Confronto verso placebo						
Odds ratio		1,91		1,29		1,58
IC 95%		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
valore p[2]		0,0007		0,1833		0,0007

[1]I pazienti responder sono pazienti che non hanno un declino assoluto superiore al 5% o superiore al 10% nella
% di CVF prevista, in base alla soglia stabilita e con una valutazione della CVF a 52 settimane.
[2]Basato su regressione logistica.

Tempo alla progressione (declino assoluto ≥ 10% della % di CVF prevista o decesso)
In entrambi gli studi INPULSIS, il rischio di progressione era ridotto in modo statisticamente significativo per i pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo. Nell'analisi dei dati aggregati, l'HR era di 0,60, indicando una riduzione del 40% del rischio di progressione nei pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo.

Tabella 5: Frequenza dei pazienti con ≥ 10% declino assoluto della % di CVF prevista o decesso nelle 52 settimane e tempo alla progressione negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e nei relativi dati aggregati - gruppi di trattamento

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero a rischio	204	309	219	329	423	638
Pazienti che hanno manifestato eventi, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Confronto verso placebo[1]						
valore 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] Basato su dati raccolti fino a 372 giorni (52 settimane + margine di 7 giorni).
[2] Basato sul test dei ranghi logaritmici.
[3] Basato sul modello della regressione di Cox.

Cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale SGRQ alla settimana 52
Nell'analisi aggregata degli studi INPULSIS, i punteggi SGRQ al basale erano pari a 39,51 nel gruppo nintedanib e 39,58 nel gruppo placebo. Il cambiamento medio stimato rispetto al basale alla settimana 52 nel punteggio totale SGRQ era inferiore nel gruppo nintedanib (3,53) rispetto al gruppo placebo (4,96), con una differenza fra i gruppi di trattamento di -1,43 (IC 95%: -3,09; 0,23; p=0,0923). Complessivamente, l'effetto di nintedanib sulla qualità della vita correlata alla salute misurato tramite il punteggio totale del SGRQ è modesto, indicando un peggioramento inferiore rispetto al placebo.

Tempo alla prima esacerbazione acuta dell'IPF
Nell'analisi dei dati aggregati degli studi INPULSIS, è stato osservato un rischio della prima esacerbazione acuta dell'IPF minore nei pazienti che ricevevano nintedanib rispetto al placebo. Vedere la Tabella 6 per i risultati individuali e aggregati.

Tabella 6: Frequenza dei pazienti con esacerbazioni acute dell'IPF nelle 52 settimane e tempo alla prima esacerbazione; analisi basate sugli eventi segnalati dagli investigatori negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e nei relativi dati aggregati - gruppi di trattamento

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero a rischio	204	309	219	329	423	638
Pazienti che hanno manifestato eventi, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Confronto verso placebo[1]						
valore 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] Basato su dati raccolti fino a 372 giorni (52 settimane + margine di 7 giorni).
[2] Basato sul test dei ranghi logaritmici.
[3] Basato sul modello della regressione di Cox.

In un'analisi di sensibilità pre-specificata, la frequenza dei pazienti con almeno 1 esacerbazione accertata verificatasi entro 52 settimane era inferiore nel gruppo nintedanib (1,9% dei pazienti) rispetto al gruppo placebo (5,7% dei pazienti). L'analisi del tempo all'evento condotta sugli eventi accertati di esacerbazione usando i dati aggregati ha prodotto un hazard ratio (HR) di 0,32 (IC 95% 0,16; 0,65; p=0,0010).

Analisi della sopravvivenza
Nell'analisi pre-specificata dei dati aggregati sulla sopravvivenza negli studi INPULSIS, la mortalità complessiva nelle 52 settimane era inferiore nel gruppo nintedanib (5,5%) rispetto al gruppo placebo (7,8%). L'analisi del tempo al decesso ha prodotto un HR di 0,70 (IC 95% 0,43; 1,12; p=0,1399). I risultati di tutti gli obiettivi relativi alla sopravvivenza (quali la mortalità in trattamento e la mortalità respiratoria) hanno mostrato una costante differenza numerica a favore di nintedanib.

Tabella 7: Mortalità per tutte le cause a 52 settimane negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati - gruppi di trattamento

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero a rischio	204	309	219	329	423	638
Pazienti che hanno manifestato eventi, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Confronto verso placebo[1]						
valore 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] Basato su dati raccolti fino a 372 giorni (52 settimane + margine di 7 giorni).
[2] Basato sul test dei ranghi logaritmici.
[3] Basato sul modello della regressione di Cox.

Trattamento a lungo termine con nintedanib di pazienti con IPF (INPULSIS-ON)
In uno studio di estensione in aperto con nintedanib sono stati inclusi 734 pazienti con IPF. I pazienti che hanno completato il periodo di trattamento di 52 settimane in uno studio INPULSIS hanno ricevuto trattamento in aperto con nintedanib nello studio di estensione INPULSIS-ON. La durata mediana di esposizione dei pazienti trattati con nintedanib sia nello studio INPULSIS sia nello studio INPULSIS-ON è stata di 44,7 mesi (intervallo 11,9 - 68,3). Gli endpoint esplorativi di efficacia includevano il tasso annuale di declino della CVF in 192 settimane, che è stato di -135,1 (5,8) mL/anno in tutti i pazienti trattati ed era coerente con il tasso annuale di declino della CVF nei pazienti trattati con nintedanib negli studi INPULSIS di fase III (-113,6 mL all'anno). Il profilo di eventi avversi di nintedanib nello studio INPULSIS-ON era coerente con quello degli studi INPULSIS di fase III.

Pazienti con IPF e compromissione avanzata della funzione polmonare (INSTAGE)
INSTAGE è stato uno studio clinico multicentrico, internazionale, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli su pazienti con IPF e compromissione avanzata della funzione polmonare (DLCO ≤35% del valore previsto) della durata di 24 settimane. 136 pazienti sono stati trattati con nintedanib in monoterapia. Il risultato dell'endpoint primario ha mostrato una riduzione del punteggio totale del Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) di -0,77 unità alla settimana 12, in base al cambiamento della media aggiustata rispetto al basale. Un confronto *post hoc* ha dimostrato che il declino della CVF in questi pazienti era coerente con il declino della CVF nei pazienti affetti da malattia meno avanzata e trattati con nintedanib negli studi di fase III INPULSIS.
Il profilo di sicurezza e tollerabilità di nintedanib nei pazienti con IPF e compromissione avanzata della funzione polmonare è stato coerente con quello osservato negli studi di fase III INPULSIS.

Ulteriori dati dello studio INJOURNEY di fase IV con nintedanib 150 mg due volte al giorno in associazione con pirfenidone
Il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato in uno studio esplorativo, randomizzato, in aperto su nintedanib 150 mg due volte al giorno con aggiunta di pirfenidone (titolato a 801 mg tre volte al giorno) rispetto al solo nintedanib 150 mg due volte al giorno su 105 pazienti randomizzati per 12 settimane. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con eventi avversi gastrointestinali dal basale alla settimana 12. Gli eventi avversi gastrointestinali sono stati frequenti e in linea con il profilo di sicurezza definito per ciascun componente. Diarrea, nausea e vomito sono stati gli eventi avversi più frequentemente segnalati in pazienti trattati rispettivamente con pirfenidone in aggiunta a nintedanib rispetto al solo nintedanib.
I cambiamenti assoluti medi (ES) in termini di CVF dal basale alla settimana 12 sono stati -13,3 (17,4) mL nei pazienti trattati con nintedanib con aggiunta di pirfenidone (n=48) rispetto a -40,9 (31,4) mL nei pazienti trattati con solo nintedanib (n=44).

Altre malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo

L'efficacia clinica di nintedanib è stata studiata in pazienti con altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (INBUILD). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con IPF. I pazienti con diagnosi clinica di ILD fibrosante cronica sono stati selezionati in presenza di fibrosi rilevante (più del 10% di caratteristiche fibrotiche) alla HRCT (*High Resolution Chest Tomography*) e segni clinici di progressione (definita come declino della CVF ≥ 10%, declino della CVF ≥ 5% e < 10% con peggioramento dei sintomi o del quadro radiologico oppure con peggioramento dei sintomi e peggioramento del quadro radiologico, il tutto nei 24 mesi precedenti lo screening). I pazienti dovevano presentare una CVF maggiore o uguale al 45% del valore previsto e una DLCO dal 30% a meno dell'80% del valore previsto. I pazienti dovevano essere in progressione nonostante una gestione ritenuta adeguata nella pratica clinica per la ILD specifica del paziente.

Complessivamente 663 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere nintedanib 150 mg due volte al giorno o un placebo corrispondente per almeno 52 settimane. L'esposizione mediana a nintedanib nell'intero studio è stata di 17,4 mesi e l'esposizione media nell'intero studio è stata di 15,6 mesi. La randomizzazione è stata stratificata in base al pattern fibrotico osservato alla HRCT, valutato da lettori centrali. Sono stati randomizzati 412 pazienti con pattern fibrotico di polmonite interstiziale usuale (UIP) alla HRCT e 251 pazienti con altri pattern fibrotici alla HRCT. Questo studio prevedeva 2 popolazioni co-primarie definite per l'analisi: tutti i pazienti (la popolazione globale) e i pazienti con pattern fibrotico di UIP alla HRCT. I pazienti con altri pattern fibrotici alla HRCT rappresentavano la popolazione "complementare".

L'endpoint primario era il tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (CVF) (in mL) in 52 settimane. Gli endpoint secondari principali erano il cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio totale del questionario King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) alla settimana 52, il tempo alla prima esacerbazione acuta dell'ILD o il tempo al decesso in 52 settimane.

I pazienti avevano un'età media (deviazione standard [DS, Min-Max]) di 65,8 anni (9,8; 27-87) e una percentuale di CVF prevista del 69,0% (15,6; 42-137). Le diagnosi cliniche di ILD di base nei gruppi rappresentati nello studio erano polmonite da ipersensibilità (26,1%), ILD autoimmuni (25,6%), polmonite interstiziale idiopatica aspecifica (18,9%), polmonite interstiziale idiopatica non classificabile (17,2%) e altre ILD (12,2%).

Lo studio INBUILD non è stato disegnato né ha la potenza per dimostrare un beneficio di nintedanib in sottogruppi diagnostici specifici. Effetti coerenti sono stati dimostrati in sottogruppi basati sulle diagnosi di ILD. L'esperienza con nintedanib nelle rarissime ILD fibrosanti progressive è limitata.

Tasso annuale di declino della CVF
Il tasso annuale di declino della CVF (in mL) in 52 settimane si è significativamente ridotto di 107,0 mL nei pazienti che hanno ricevuto nintedanib rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il

placebo (Tabella 8), corrispondente a un effetto relativo del trattamento del 57,0%.

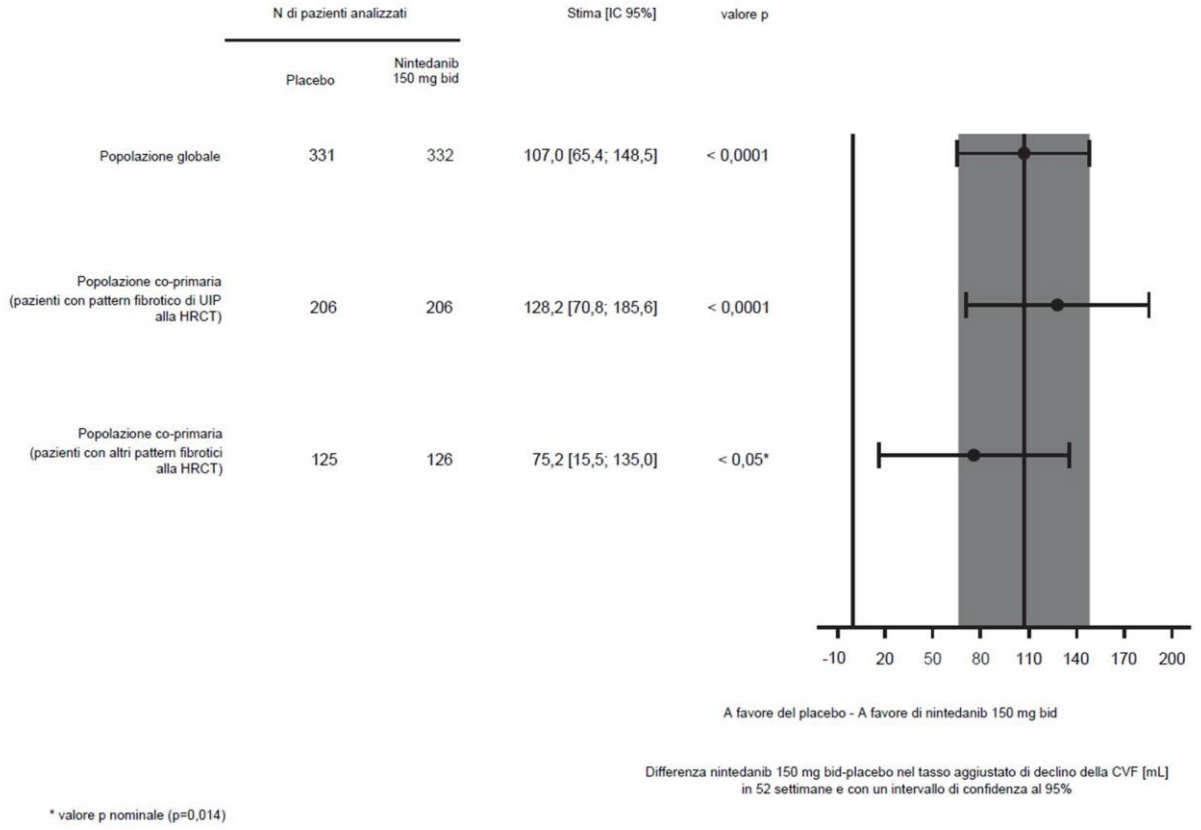
Tabella 8: Tasso annuale di declino della CVF (mL) in 52 settimane

	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	331	332
Tasso[1] (ES) di declino in 52 settimane	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Confronto verso placebo		
Differenza[1]		107,0
IC 95%		(65,4; 148,5)
valore p		< 0,0001

[1]Basato su una regressione a coefficienti casuali con effetti categorici fissi di trattamento, pattern alla HRCT, effetti continui fissi di tempo, CVF [mL] basale e comprendendo le interazioni trattamento-tempo e basale- tempo.

Risultati simili sono stati osservati nella popolazione co-primaria di pazienti con pattern fibrotico di UIP alla HRCT. L'effetto del trattamento è risultato coerente nella popolazione complementare di pazienti con altri pattern fibrotici alla HRCT (valore p dell'interazione 0,2268) (Figura 2).

Figura 2 Forest plot del tasso annuale di declino della CVF (mL) in 52 settimane nelle popolazioni di pazienti

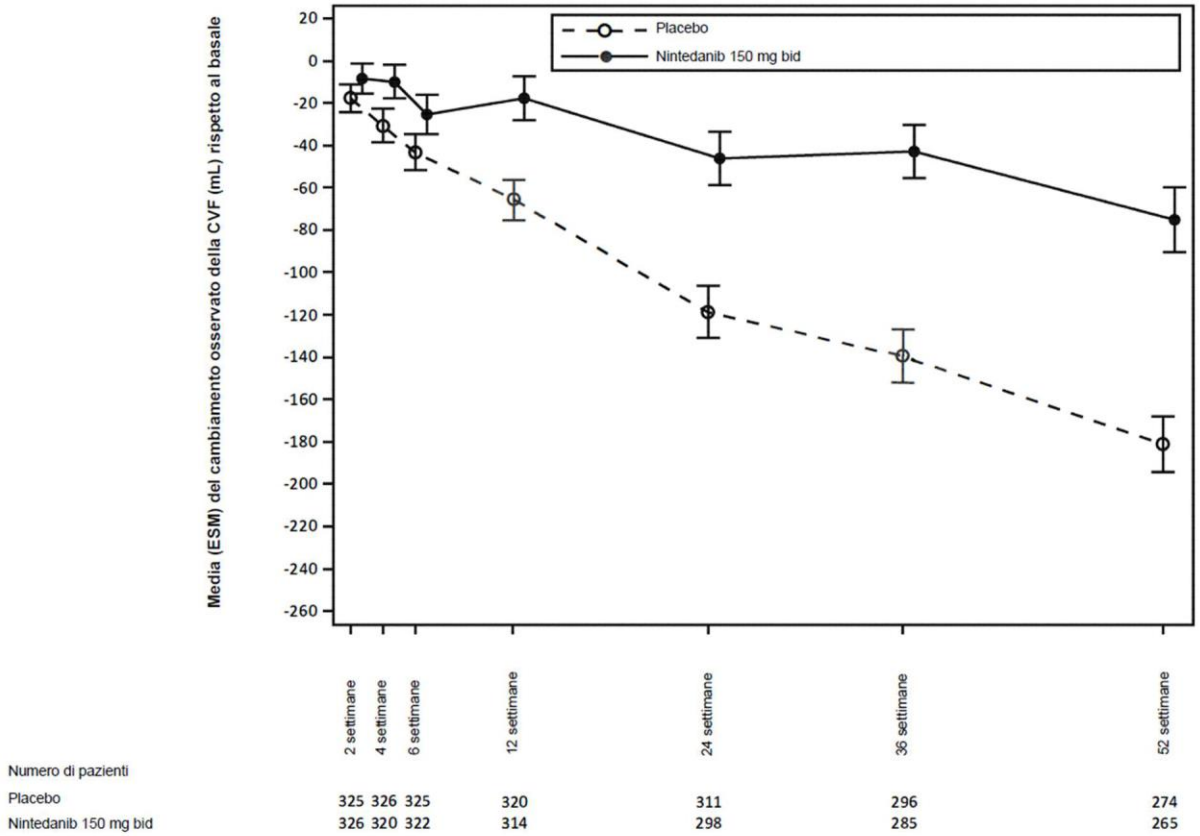


bid = due volte al giorno

I risultati dell'effetto di nintedanib nella riduzione del tasso annuale di declino della CVF sono stati confermati da tutte le analisi di sensibilità pre-specificate e risultati coerenti sono stati osservati nei sottogruppi di efficacia pre-specificati: sesso, fascia di età, etnia, % di CVF prevista al basale e diagnosi clinica di ILD di base al basale nei gruppi.

La Figura 3 mostra il cambiamento nel tempo della CVF rispetto al basale nei gruppi di trattamento.

Figura 3 Media (ESM) del cambiamento della CVF rispetto al basale osservato in 52 settimane



bid = due volte al giorno

Effetti favorevoli di nintedanib sono stati inoltre osservati sul cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale della % di CVF prevista alla settimana 52. Il cambiamento assoluto della media aggiustata dal basale alla settimana 52 della % di CVF prevista è stato inferiore nel gruppo nintedanib (-2,62%) rispetto al gruppo placebo (-5,86%). La differenza media aggiustata tra i gruppi di trattamento è stata di 3,24 (IC 95%: 2,09; 4,40, p nominale < 0,0001).

Analisi dei CVF responder
La proporzione di CVF responder, definita come i pazienti con un declino relativo della % di CVF prevista in misura non superiore al 5%, era superiore nel gruppo nintedanib rispetto al gruppo placebo. Risultati simili sono stati osservati nelle analisi che hanno utilizzato una soglia del 10% (Tabella 9).

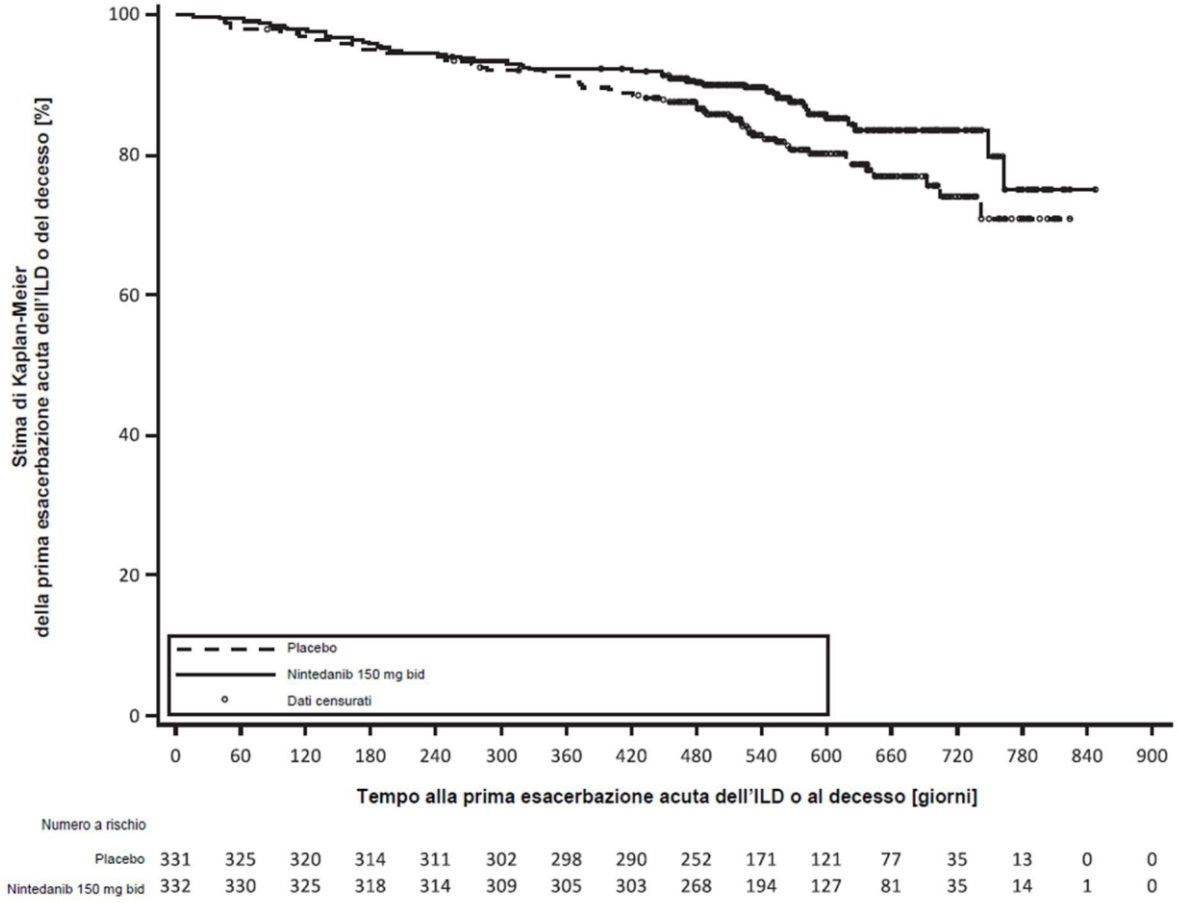
Tabella 9: Proporzione di CVF responder a 52 settimane nello studio INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	331	332
Soglia 5%		
Numero (%) di CVF responder[1]	104 (31,4)	158 (47,6)
Confronto verso placebo		
Odds ratio[2]		2,01
IC 95%		(1,46; 2,76)
valore p nominale		< 0,0001
Soglia 10%		
Numero (%) di CVF responder[1]	169 (51,1)	197 (59,3)
Confronto verso placebo		
Odds ratio[2]		1,42
IC 95%		(1,04; 1,94)
valore p nominale		0,0268

[1]I pazienti responder sono pazienti che non hanno un declino relativo superiore al 5% o superiore al 10% nella % di CVF prevista, in base alla soglia stabilita e che hanno una valutazione della CVF a 52 settimane (i pazienti con dati mancanti alla settimana 52 sono stati considerati come non-responder).
[2]Basato su un modello di regressione logistica con % di CVF prevista al basale come covariata continua e pattern alla HRCT come covariata binaria.

Tempo alla prima esacerbazione acuta dell'ILD o al decesso
Nell'intero studio, la proporzione di pazienti con almeno un evento di prima esacerbazione acuta dell'ILD o decesso è stata del 13,9% nel gruppo nintedanib e del 19,6% nel gruppo placebo. L'HR era di 0,67 (IC 95% 0,46; 0,98; p nominale = 0,0387), indicando una riduzione del 33% del rischio di prima esacerbazione acuta dell'ILD o di decesso nei pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo (Figura 4).

Figura 4 Diagramma di Kaplan–Meier del tempo alla prima esacerbazione acuta dell'ILD o al decesso nell'intero studio



bid = due volte al giorno

Analisi della sopravvivenza
Il rischio di decesso era inferiore nel gruppo nintedanib rispetto al gruppo placebo. L'HR era di 0,78 (IC 95%: 0,50; 1,21; p nominale=0,2594), indicando una riduzione del 22% del rischio di decesso nei pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo.

Tempo alla progressione (declino assoluto ≥ 10% della % di CVF prevista) o al decesso
Nello studio INBUILD, il rischio di progressione (declino assoluto ≥ 10% della % di CVF prevista) o decesso era ridotto per i pazienti trattati con nintedanib. La proporzione di pazienti con un evento era del 40,4% nel gruppo nintedanib e del 54,7% nel gruppo placebo. L'HR era di 0,66 (IC 95%: 0,53; 0,83; p=0,0003), indicando una riduzione del 34% del rischio di progressione (declino assoluto ≥ 10% della
% di CVF prevista) o di decesso nei pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo.

Qualità della vita
Il cambiamento della media aggiustata rispetto al basale del punteggio totale K-BILD alla settimana 52 era di -0,79 unità nel gruppo placebo e di 0,55 nel gruppo nintedanib. La differenza tra i gruppi di trattamento era di 1,34 (IC 95%: -0,31; 2,98; p nominale=0,1115).

Il cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale del punteggio del dominio della dispnea del questionario sui sintomi L-PF (*Living with Pulmonary Fibrosis*) alla settimana 52 era di 4,28 nel gruppo nintedanib rispetto a 7,81 nel gruppo placebo. La differenza media aggiustata tra i gruppi a favore di nintedanib era di -3,53 (IC 95%: -6,14; -0,92, p nominale=0,0081). Il cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale del punteggio del dominio della tosse del questionario sui sintomi L-PF alla settimana 52 era di -1,84 nel gruppo nintedanib rispetto a 4,25 nel gruppo

placebo. La differenza media aggiustata tra i gruppi a favore di nintedanib era di -6,09 (IC 95%: -9,65; -2,53; p nominale=0,0008).

Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)

L'efficacia clinica di nintedanib è stata studiata su pazienti con SSc-ILD in uno studio di fase III, (SENSCIS), randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo. La diagnosi di SSc-ILD nei pazienti è stata fatta sulla base dei criteri di classificazione del 2013 per la SSc dell'American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism e di una tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace (HRCT) eseguita nei 12 mesi precedenti. Complessivamente 580 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere nintedanib 150 mg due volte al giorno o placebo per almeno 52 settimane. Di questi i pazienti trattati sono stati 576. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato degli anticorpi anti-topoisomerasi (ATA). I singoli pazienti sono stati sottoposti a un trattamento di studio in cieco per un periodo fino a 100 settimane (esposizione mediana a nintedanib di 15,4 mesi; esposizione media a nintedanib 14,5 mesi).

L'endpoint primario era il tasso annuale di declino della CVF in 52 settimane. Gli endpoint secondari erano il cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio Rodnan Skin Score modificato (mRSS) alla settimana 52 e il cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio totale Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 52.

Nella popolazione globale, il 75,2% dei pazienti erano donne. L'età media (deviazione standard [DS, Min-Max]) era di 54,0 (12,2, 20-79) anni. Complessivamente, il 51,9% dei pazienti era affetto da sclerosi sistemica cutanea diffusa (SSc) mentre il 48,1% presentava una SSc cutanea limitata. Il tempo medio (DS) dalla prima insorgenza di sintomi non riconducibili al fenomeno di Raynaud era di 3,49 (1,7) anni. Il 49,0% dei pazienti era stabilmente in terapia con micofenolato al basale (46,5% micofenolato mofetile, 1,9% micofenolato sodico, 0,5% acido micofenolico). I profili di sicurezza dei pazienti con o senza micofenolato al basale erano comparabili.

Tasso annuale di declino della CVF
Il tasso annuale di declino della CVF (mL) in 52 settimane si è significativamente ridotto di 41,0 mL nei pazienti trattati con nintedanib rispetto a quelli trattati con placebo (Tabella 10), corrispondente a un effetto di trattamento relativo del 43,8%.

Tabella 10: Tasso annuale di declino della CVF (mL) in 52 settimane

	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	288	287
Tasso[1] (ES) di declino in 52 settimane	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Confronto verso placebo		
Differenza[1]		41,0
IC 95%		(2,9, 79,0)
valore p		<0,05

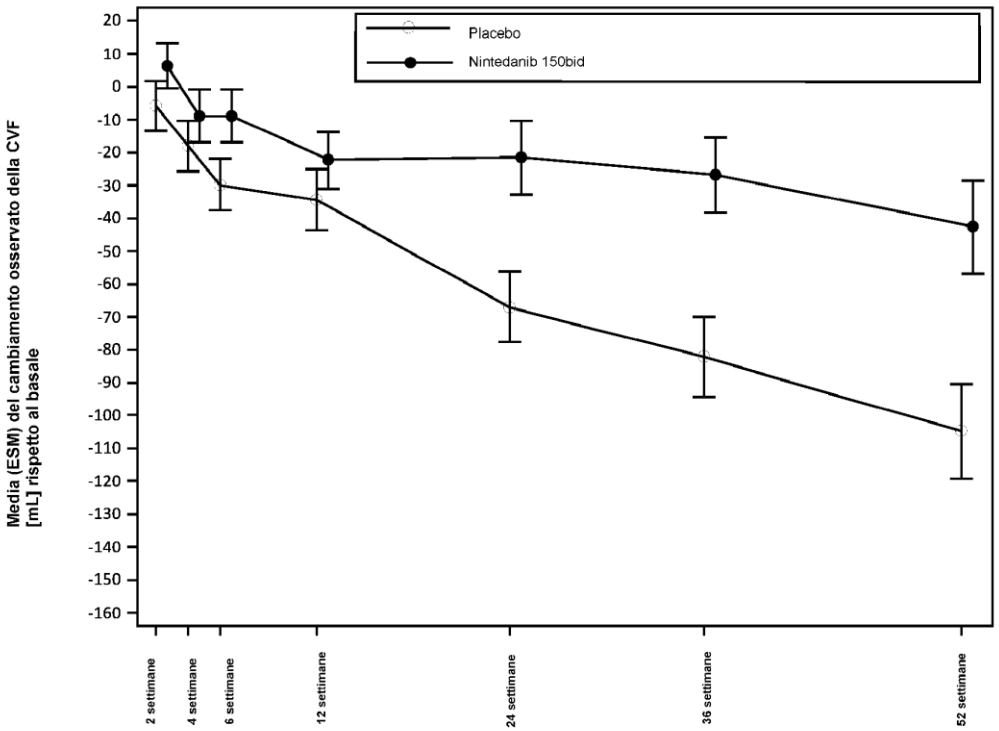
[1]Basato su una regressione a coefficienti casuali con effetti categorici fissi di trattamento, stato ATA, sesso, effetti continui fissi di tempo, basale CVF [mL], età, altezza e comprendendo le interazioni trattamento-tempo e basale-tempo. L'effetto casuale è stato incluso per intercettazione specifica del paziente e tempo. Gli errori intrinseci al paziente sono stati modellati secondo una matrice di varianza e covarianza non strutturata. La variabilità interindividuale è stata modellata secondo una matrice di varianza e covarianza a componenti di varianza.

L'effetto di nintedanib nella riduzione del tasso annuale di declino della CVF era simile nelle analisi di sensibilità pre-specificata e non è stata riscontrata nessuna eterogeneità nei sottogruppi pre-specificati (ad esempio, per età, sesso e uso di micofenolato).

Inoltre sono stati osservati effetti simili su altri endpoint della funzione polmonare, ad esempio cambiamento assoluto rispetto al basale della CVF in mL alla settimana 52 (Figura 5 e Tabella 11) e tasso di declino della CVF in % previsto in 52 settimane (Tabella 12), fornendo ulteriori elementi a sostegno degli effetti di nintedanib sul rallentamento della progressione della SSc-ILD. Inoltre, un limitato numero di pazienti del gruppo nintedanib ha avuto un declino assoluto previsto della CVF > 5% (20,6% nel gruppo nintedanib rispetto al 28,5% nel gruppo placebo, OR=0,65, p=0,0287). Il declino relativo della CVF in mL > 10% era comparabile in entrambi i gruppi (16,7% nel gruppo nintedanib rispetto al 18,1% nel gruppo placebo, OR=0,91, p=0,6842). In queste analisi, i valori mancanti della CVF alla settimana 52 sono stati imputati al peggior valore del paziente durante il trattamento.

Una analisi esplorativa dei dati fino a 100 settimane (durata massima del trattamento in SENSCIS) ha indicato che l'effetto di nintedanib durante il trattamento sul rallentamento della progressione della SSc-ILD è continuato oltre le 52 settimane.

Figura 5: Media (ESM) del cambiamento osservato della CVF rispetto al basale (mL) in 52 settimane



Numero di pazienti							
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150bid	283	281	273	278	265	262	241

bid = due volte al giorno

Tabella 11: Cambiamento assoluto della CVF (mL) rispetto al basale alla settimana 52

	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	288	288
Media (DS) rispetto al basale	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Media[1] (ES) del cambiamento rispetto al basale alla settimana 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Confronto verso placebo		
Media[1]		46,4
IC 95%		(8,1, 84,7)
valore p		<0,05

[1]Basato su Misure Ripetute a Modello Misto (MMRM), con effetti categorici fissi dello stato ATA, visita, interazione visita-trattamento, interazione visita-basale, età, sesso e altezza. La visita era la misura ripetuta. Gli errori intrinseci al paziente sono stati modellati secondo una matrice di varianza e covarianza non strutturata. La media aggiustata era basata su tutti i pazienti analizzati nel modello (non solo pazienti con un basale e una misura alla settimana 52).

Tabella 12: Tasso annuale di declino della CVF (% prevista) in 52 settimane

	Placebo	Nintedanib 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	288	287
Tasso[1] (ES) di declino in 52 settimane	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Confronto verso placebo		
Differenza[1]		1,15
IC 95%		(0,09, 2,21)
valore p		<0,05

[1]Basato su una regressione a coefficienti casuali con effetti categorici fissi di trattamento, stato ATA, sesso, effetti continui fissi di tempo, basale CVF [% prevista] e comprendendo le interazioni trattamento-tempo e basale-tempo. L'effetto casuale random è stato incluso per intercettazione specifica del paziente e tempo. Gli errori intrinseci al paziente sono stati modellati secondo una matrice di varianza e covarianza non strutturata. La variabilità interindividuale è stata modellata secondo una matrice di varianza e covarianza a componenti di varianza.

Cambiamento rispetto al basale del punteggio Rodnan Skin Score modificato (mRSS) alla settimana 52

Il cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale del punteggio mRSS alla settimana 52 era comparabile tra il gruppo nintedanib (-2,17 (IC 95% -2,69, -1,65)) e il gruppo placebo (-1,96 (IC 95% -2,48, -1,45)). La differenza media aggiustata tra i gruppi di trattamento era -0,21 (IC 95% -0,94, 0,53; p = 0,5785).

Cambiamento rispetto al basale del punteggio totale St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 52

Il cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale del punteggio totale SGRQ alla settimana 52 era comparabile tra il gruppo nintedanib (0,81 (IC 95% -0,92, 2,55)) e il gruppo placebo (-0,88 (IC 95% -2,58, 0,82)). La differenza media aggiustata tra i gruppi di trattamento era 1,69 (IC 95% -0,73, 4,12; p = 0,1711).

Analisi della sopravvivenza

La mortalità complessiva nell'intero studio era comparabile tra il gruppo nintedanib (N = 10; 3,5%) e il gruppo placebo (N = 9; 3,1%). L'analisi del tempo al decesso nell'intero studio ha prodotto un HR di 1,16 (IC 95% 0,47, 2,84; p = 0,7535).

Intervallo QT
In uno studio dedicato su pazienti con carcinoma a cellule renali, sono state registrate le misure degli intervalli QT/QTc ed è stato mostrato che una dose orale singola di 200 mg di nintedanib o dosi orali multiple di 200 mg di nintedanib somministrate due volte al giorno per 15 giorni non hanno prolungato l'intervallo QTcF.

Popolazione pediatrica

Malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti nei bambini e negli adolescenti

La sicurezza e l'efficacia clinica di nintedanib nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti clinicamente significative sono state valutate in uno studio di fase III esplorativo randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (InPedILD 1199.337) (vedere paragrafo 4.2).

Lo studio InPedILD ha arruolato bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con ILD fibrosante clinicamente significativa e CVF pari ad almeno il 25% del valore previsto. I pazienti sono stati classificati come affetti da ILD fibrosante in base all'evidenza di fibrosi a due HRCT (una delle quali eseguita nei 12 mesi precedenti) o all'evidenza di fibrosi alla biopsia polmonare e ad una HRCT eseguita nei 12 mesi precedenti.
La malattia clinicamente significativa era definita come un punteggio Fan $\geqslant$ 3 o evidenza documentata di progressione clinica in qualunque arco di tempo. L'evidenza di progressione clinica era basata su un declino relativo della CVF $\geqslant$ 10% del valore previsto, un declino relativo della CVF del 5-10% del valore previsto con peggioramento dei sintomi, peggioramento della fibrosi alla HRCT o in altre misure di peggioramento clinico attribuite alla progressione della fibrosi polmonare (ad es. aumento del fabbisogno di ossigeno, riduzione della capacità di diffusione), benché questo non fosse un requisito necessario per l'arruolamento di pazienti con punteggio Fan $\geqslant$ 3.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per ricevere Nintedanib due volte al giorno (dosi aggiustate in base al peso, anche con l'uso di una capsula da 25 mg) o un placebo corrispondente per 24 settimane, seguite da un trattamento in aperto con nintedanib di durata variabile. L'uso del trattamento standard era consentito, se ritenuto clinicamente indicato dal medico curante.

Complessivamente sono stati randomizzati 39 pazienti (61,5% di sesso femminile), (6-11 anni: 12 pazienti, 12-17 anni: 27 pazienti). L'età media [deviazione standard (DS)] era di 12,6 (3,3) anni. Il peso medio (DS) era di 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 anni: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 anni: 49,1 kg (16,0 kg).

Lo studio 1199-0337 ha arruolato pazienti con un ampio spettro di patologie. Le singole diagnosi cliniche di ILD di base più comuni erano "deficit delle proteine del surfattante" (nintedanib: 26,9%, placebo: 38,5%), "sclerosi sistemica" (nintedanib: 15,4%, placebo: 23,1%) e "polmonite indotta da sostanze tossiche/da radiazioni/da farmaci" (nintedanib: 11,5%, placebo 7,7%). In 2 pazienti è stata segnalata polmonite cronica da ipersensibilità (nintedanib: 7,7%). Le restanti diagnosi di ILD di base, riportate ognuna per 1 paziente, erano: fibrosi post-HSCT, AR giovanile, artrite idiopatica giovanile, dermatomiosite (DM), polmonite interstiziale desquamativa, influenza H1N1, non chiara (malattia polmonare cronica diffusa), sindrome Copa, mutazione del gene Copa, malattia indifferenziata del tessuto connettivo, bronchiolite obliterante post-infettiva, ILD non specificata e vasculopatia idiopatica e associata a STING.

Per tutti i pazienti è stata segnalata almeno 1 terapia concomitante durante il periodo in doppio cieco. L'uso di terapie concomitanti (al basale, durante il trattamento e dopo l'interruzione del farmaco in studio) per il trattamento della malattia di base, inclusi corticosteroidi e immunomodulatori, era consentito.

I risultati degli endpoint primari erano:

- L'esposizione a nintedanib, descritta come $AUC_{\tau,ss}$ basata sul campionamento allo stato stazionario è risultata ampiamente simile nei bambini e negli adolescenti e comparabile all'$AUC_{\tau,ss}$ osservata negli adulti (vedere paragrafo 5.2).

- La percentuale di pazienti con eventi avversi emergenti dal trattamento alla settimana 24 era pari all'84,6% nel gruppo nintedanib (6-11 anni: 75,0%, 12-17 anni: 88,9%) e all'84,6% nel gruppo placebo (6-11 anni: 100%, 12-17 anni: 77,8%).

Lo studio non prevedeva alcun endpoint primario di efficacia.
L'endpoint secondario per la funzionalità polmonare era il cambiamento nella % di capacità vitale forzata (CVF) prevista rispetto al basale alla settimana 24 e alla settimana 52. Il cambiamento della media aggiustata rispetto al basale della % di CVF prevista alla settimana 24 è stato di 0,31 (IC 95% -2,36, 2,98) nel gruppo nintedanib e -0,89 (IC 95% -4,61, 2,82) nel gruppo placebo, con una differenza media aggiustata (IC 95%) della % di CVF prevista di 1,21 (IC 95% -3,40, 5,81) a favore di nintedanib. Alla settimana 52, la media aggiustata della differenza del cambiamento rispetto al basale nella % di CVF prevista tra i gruppi di trattamento era di 1,77 (IC 95% -4,70, 8,25).

Per l'endpoint della % di CVF prevista e per una serie di altri endpoint esplorativi di efficacia è stata osservata un'elevata variabilità nelle risposte al trattamento con nintedanib tra i pazienti pediatrici.

Gli endpoint secondari di sicurezza includevano:

- Percentuale di pazienti con reperti patologici emergenti dal trattamento della placca epifisaria, che è risultata simile tra i gruppi di trattamento alla settimana 24 (7,7% in entrambi i gruppi di trattamento). Fino alla settimana 52, la percentuale di pazienti con reperti patologici è stata dell'11,5% per nintedanib/nintedanib e del 15,4% per placebo/nintedanib.

- Percentuale di pazienti con reperti patologici emergenti dal trattamento alla visita odontoiatrica o all'imaging radiologico, pari al 46,2% nel gruppo nintedanib e al 38,5% nel gruppo placebo fino alla settimana 24. Fino alla settimana 52, la percentuale di pazienti con reperti patologici è stata del 50,0% per nintedanib/nintedanib e del 46,2% per placebo/nintedanib.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nintedanib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'IPF (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nintedanib nella popolazione pediatrica di età inferiore a 6 anni per le ILD fibrosanti (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Nintedanib ha raggiunto le concentrazioni plasmatiche massime circa 2-4 ore dopo la somministrazione per via orale di capsule molli di gelatina a stomaco pieno (intervallo 0,5-8 ore). La biodisponibilità assoluta di una dose di 100 mg era pari al 4,69% (IC 90%: 3,615 - 6,078) nei volontari sani. L'assorbimento e la biodisponibilità sono ridotti dagli effetti del trasportatore e in maniera significativa dal metabolismo di primo passaggio. L'esposizione a nintedanib è aumentata proporzionalmente alla dose nell'intervallo di dosi 50-450 mg una volta al giorno e 150-300 mg due volte al giorno). Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono state raggiunte al massimo entro una settimana di somministrazione.

Dopo l'assunzione di cibo l'esposizione a nintedanib aumentava di circa il 20% rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno (IC: 95,3 - 152,5%) e l'assorbimento ne risultava rallentato (t_{max} mediano a digiuno: 2,00 ore; a stomaco pieno: 3,98 ore).
In uno studio *in vitro*, mescolare nintedanib capsule con una piccola quantità di purea di mela o budino al cioccolato per un massimo di 15 minuti non ha avuto alcuna influenza sulla qualità farmaceutica. Prolungando il tempo di esposizione a cibi morbidi sono stati osservati il rigonfiamento e la deformazione delle capsule, dovuti all'assorbimento di acqua da parte dell'involucro di gelatina della capsula. Non si prevede quindi che l'assunzione delle capsule con cibi morbidi alteri l'effetto clinico, se avviene immediatamente.

Distribuzione

Nintedanib segue una cinetica di distribuzione almeno bifasica. Dopo l'infusione endovenosa è stato osservato un volume di distribuzione elevato (V_{SS}: 1 050 L, 45,0% gCV).

Il legame proteico *in vitro* di nintedanib nel plasma umano era elevato, con una frazione legata pari al 97,8%. L'albumina sierica è considerata la proteina maggiormente legata. Nintedanib è distribuito principalmente nel plasma, con un rapporto sangue/plasma pari a 0,869.

Biotrasformazione
La reazione metabolica prevalente per nintedanib è la scissione idrolitica tramite le esterasi, che porta alla formazione di BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero. BIBF 1202 viene successivamente glucuronidato dagli enzimi uridina 5′-difosfoglucuronosiltransferasi (UGT), nello specifico da UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10, a BIBF 1202 glucuronide.

Solo una quantità ridotta della biotrasformazione di nintedanib era a carico del CYP, in cui il principale enzima coinvolto era CYP 3A4. Non è stato possibile rilevare il principale metabolita CYP- dipendente nel plasma nello studio ADME condotto sull'uomo. *In vitro*, il metabolismo CYP- dipendente era responsabile di circa il 5%, rispetto al 25% della scissione degli esteri. Nintedanib, BIBF 1202 e BIBF 1202 glucuronide non inibivano né inducevano gli enzimi CYP negli studi preclinici. Non si prevedono pertanto interazioni farmacologiche tra nintedanib e i substrati, gli inibitori o gli induttori del CYP.

Eliminazione
La clearance plasmatica totale dopo l'infusione endovenosa era elevata (CL: 1,390 mL/min, 28,8% gCV). L'escrezione urinaria del principio attivo non modificato entro 48 ore era pari allo 0,05% della dose (31,5% gCV) dopo la somministrazione orale e pari a circa l'1,4% della dose (24,2% gCV) dopo la somministrazione endovenosa; la clearance renale era pari a 20 mL/min (32,6% gCV). La principale via di eliminazione della radioattività correlata al medicinale dopo somministrazione orale di [^{14}C] nintedanib era l'escrezione per via fecale/biliare (93,4% della dose, 2,61% gCV). Il contributo dell'escrezione renale sulla clearance totale era basso (0,649% della dose, 26,3% gCV). Il recupero globale è stato considerato completo (oltre il 90%) entro i 4 giorni successivi alla somministrazione.
L'emivita terminale di nintedanib era tra 10 e 15 ore (gCV pari a circa il 50%).

Linearità/Non linearità
La farmacocinetica (PK) di nintedanib può essere considerata lineare rispetto al tempo (cioè i dati per la dose singola possono essere estrapolati per ottenere i dati per la dose multipla). L'accumulo con somministrazioni multiple era pari a 1,04 volte per la C_{max} e 1,38 volte per l'AUC_{τ}. Le concentrazioni minime di nintedanib sono rimaste stabili per oltre un anno.

Trasporto
Nintedanib è un substrato della P-gp. Per il potenziale di interazione di nintedanib con questo trasportatore, vedere paragrafo 4.5. Nintedanib non si è dimostrato un substrato né un inibitore di OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 o MRP-2 *in vitro*. Nintedanib non si è dimostrato un substrato di BCRP. *In vitro* è stato osservato solo un debole potenziale inibitorio per OCT-1, BCRP e P-gp, ritenuto di rilevanza clinica ridotta. La stessa caratteristica è stata osservata per nintedanib come substrato di OCT-1.

Analisi farmacocinetica di popolazione nelle popolazioni speciali
Le proprietà farmacocinetiche di nintedanib erano simili nei volontari sani, nei pazienti con IPF, nei pazienti con altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo, nei pazienti con SSc-ILD e nei pazienti oncologici. In base ai risultati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione (PopPK) condotta su pazienti con IPF e carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (N=1 191) e in base a ricerche descrittive, l'esposizione a nintedanib non era influenzata dal sesso (corretto in base al peso corporeo), dalla compromissione renale lieve e moderata (stimata in base alla clearance della creatinina), dal consumo di alcol e dal genotipo P-gp. Le analisi PopPK hanno indicato effetti moderati sull'esposizione a nintedanib in base all'età, al peso corporeo e all'etnia (vedere di seguito). In base all'elevata variabilità interindividuale osservata nell'esposizione, questi moderati effetti osservati non sono considerati clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.4).

Età

L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età. L'$AUC_{\tau,ss}$ era diminuita del 16% per un paziente di 45 anni ed era aumentata del 13% per un paziente di 76 anni rispetto ad un paziente con età pari alla mediana di 62 anni. L'intervallo di età coperto dall'analisi era dai 29 agli 85 anni; circa il 5% della popolazione aveva più di 75 anni. In base ad un modello PopPK, è stato osservato un aumento dell'esposizione a nintedanib di circa il 20 - 25% nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni.

Popolazione pediatrica
In base all'analisi dei dati farmacocinetici dello studio InPedILD (1199.337), la somministrazione orale di nintedanib secondo l'algoritmo di dosaggio basato sul peso ha determinato un'esposizione all'interno dell'intervallo osservato nei pazienti adulti. La media geometrica osservata delle esposizioni $AUC_{\tau,ss}$ (coefficiente geometrico di variazione) è stata rispettivamente di 175 ng/ml h (85,1%) e 167 ng/mL h (83,6%) in 10 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni e 23 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni.

Non sono stati condotti studi sulle popolazioni pediatriche.

Peso corporeo
È stata osservata una correlazione inversa fra peso corporeo ed esposizione a nintedanib. L'$AUC_{\tau,ss}$ era aumentata del 25% per un paziente di 50 kg (5° percentile) ed era diminuita del 19% per un paziente di 100 kg (95° percentile) rispetto ad un paziente con il peso mediano di 71,5 kg.

Etnia
L'esposizione media della popolazione a nintedanib era maggiore del 33 – 50% nei pazienti cinesi, taiwanesi e indiani ed era maggiore del 16% nei pazienti giapponesi, mentre era inferiore del 16 – 22% nei pazienti coreani rispetto ai pazienti caucasici (dati corretti in base al peso corporeo). I dati disponibili sui soggetti neri erano molto limitati, ma rientravano nello stesso range dei dati disponibili per i soggetti caucasici.

Compromissione epatica
In uno specifico studio di fase I su dose singola confrontato con soggetti sani, l'esposizione a nintedanib in base alla C_{max} e all'AUC era di 2,2 volte maggiore nei volontari con compromissione epatica lieve (Child Pugh A, 90% IC 1,3-3,7 per C_{max} e 1,2-3,8 per AUC rispettivamente). Nei volontari con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) l'esposizione era rispettivamente di 7,6 volte maggiore in base alla C_{max} (90% IC 4,4-13,2) e di 8,7 volte maggiore (90% IC 5,7-13,1) in base all'AUC, rispetto ai volontari sani. I soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) non sono stati studiati.

Trattamento in concomitanza con pirfenidone
Il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato in uno studio farmacocinetico dedicato su pazienti con IPF. Il gruppo 1 ha ricevuto un'unica dose di nintedanib 150 mg prima e dopo titolazione di pirfenidone a 801 mg tre volte al giorno allo stato stazionario (N=20 pazienti trattati). Il gruppo 2 ha ricevuto un trattamento con pirfenidone 801 mg tre volte al giorno allo stato stazionario e ne è stato definito il profilo PK prima e dopo almeno
7 giorni di trattamento in concomitanza con nintedanib 150 mg due volte al giorno (N=17 pazienti trattati). Nel gruppo 1, le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano pari al 93% (57% - 151%) e al 96% (70% - 131%) rispettivamente per la C_{max} e l'AUC_{0-tz} di nintedanib (n=12 per confronto intraindividuo). Nel gruppo 2, le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano pari al 97% (86% - 110%) e al 95%
(86% - 106%) rispettivamente per la $C_{max,ss}$ e l'$AUC_{\tau,ss}$ di pirfenidone (n=12 per confronto intraindividuo).
Sulla base dei risultati, non vi è alcuna evidenza di un'interazione farmacocinetica rilevante farmaco-farmaco tra nintedanib e pirfenidone somministrati in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento in concomitanza con bosentan
In uno studio farmacocinetico dedicato, il trattamento di nintedanib in concomitanza con bosentan è stato studiato su volontari sani. I soggetti hanno ricevuto un'unica dose di 150 mg di nintedanib prima

e dopo dosi multiple da 125 mg di bosentan due volte al giorno allo stato stazionario. Le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano del 103% (86% - 124%) e del 99% (91% - 107%) rispettivamente per la C_{max} e l'AUC_{0-tz} di nintedanib (n=13), a conferma che la somministrazione di nintedanib in concomitanza con bosentan non ha alterato la farmacocinetica di nintedanib.

Trattamento in concomitanza con contraccettivi ormonali orali
In uno studio farmacocinetico dedicato, pazienti di sesso femminile con SSc-ILD hanno ricevuto una dose singola di un'associazione di 30 µg di etinilestradiolo e 150 µg di levonorgestrel prima e dopo la somministrazione due volte al giorno di 150 mg di nintedanib per almeno 10 giorni. Le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano rispettivamente del 117% (108% - 127%; C_{max}) e del 101% (93% - 111%; $AUC_{0–tz}$) per etinilestradiolo e del 101% (90% - 113%; C_{max}) e del 96% (91% - 102%; $AUC_{0–tz}$) per levonorgestrel (n=15), il che indica che la co-somministrazione di nintedanib non ha effetti rilevanti sull'esposizione plasmatica a etinilestradiolo e levonorgestrel.

Rapporto esposizione-risposta
Le analisi del rapporto esposizione-risposta nei pazienti con IPF e altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo hanno indicato una debole relazione tra l'esposizione plasmatica a nintedanib e gli aumenti di ALT e/o AST. La dose effettivamente somministrata potrebbe essere un fattore predittivo migliore del rischio di sviluppare diarrea di qualsiasi intensità, anche se non è possibile escludere l'esposizione plasmatica come fattore di rischio (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia generale
Gli studi di tossicità a dose singola nel ratto e nel topo hanno indicato un basso potenziale di tossicità acuta per nintedanib. Negli studi di tossicità a dose ripetuta in ratti giovani, sono stati osservati cambiamenti irreversibili dello smalto e della dentina degli incisivi a crescita rapida e continua, ma non dei premolari e dei molari. È stato inoltre osservato un ispessimento delle placche epifisarie durante le fasi di accrescimento osseo, che è risultato reversibile dopo l'interruzione del trattamento. Queste modifiche sono note per altri inibitori del VEGFR-2 e possono essere considerate effetti di classe.

In studi di tossicità condotti su animali non roditori sono stati osservati diarrea e vomito, accompagnati da riduzione del consumo di cibo e da perdita di peso corporeo.

Non vi era evidenza di aumenti degli enzimi epatici nel ratto, nel cane e nelle scimmie cynomolgus. Lievi aumenti degli enzimi epatici, non dovuti ad effetti avversi come la diarrea, sono stati osservati solo nelle scimmie rhesus.

Tossicità riproduttiva
Nei ratti, la mortalità embrio-fetale e gli effetti teratogeni sono stati osservati a livelli di esposizione inferiori all'esposizione umana alla MRHD di 150 mg due volte al giorno. Inoltre sono stati osservati effetti sullo sviluppo dello scheletro assiale e sullo sviluppo delle grandi arterie, a livelli di esposizione sub-terapeutici.

Nei conigli, la mortalità embrio-fetale e gli effetti teratogeni sono stati osservati ad un'esposizione di circa 3 volte superiore rispetto alla MRHD; tuttavia sono stati notati effetti ambigui sullo sviluppo embrio-fetale dello scheletro assiale e del cuore già ad un'esposizione inferiore alla MRHD di 150 mg due volte al giorno.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, sono stati osservati effetti sullo sviluppo pre- e post-natale ad un'esposizione inferiore rispetto alla MRHD.

Uno studio sulla fertilità maschile e sulle fasi iniziali dello sviluppo embrionale fino all'impianto, condotto sui ratti, non ha rivelato effetti sull'apparato riproduttivo maschile e sulla fertilità maschile.

Nei ratti, piccole quantità di nintedanib radiomarcato e/o dei suoi metaboliti sono escrete nel latte (≤ 0,5% della dose somministrata).

Da studi di carcinogenicità della durata di 2 anni condotti su topi e ratti non è risultata evidenza di potenziale cancerogeno di nintedanib.

Gli studi di genotossicità non hanno indicato potenziale mutageno per nintedanib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula
Trigliceridi a catena media
Macrogolgliceridi laurici
Lecitina (E322)

Capsula
Gelatina
Glicerolo
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro
Gommalacca
Ferro ossido nero (E172)
Idrossido di ammonio
Glicole propilenico (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli
Nintedanib Accord 100 mg capsule molli sono disponibili nelle seguenti confezioni:

- I blister alluminio/alluminio sono disponibili in confezioni da 30, 60 e 120 capsule molli (confezione multipla contenente 2 scatole da 60 capsule molli ciascuna).
- I blister alluminio/alluminio sono disponibili in blister perforati divisibili per dose unitaria da 30 x 1, 60 x 1 e 120 x 1 capsule molli (confezione multipla contenente 2 scatole da 60 x 1 capsule molli ciascuna).

Nintedanib Accord 150 mg capsule molli
Nintedanib Accord 150 mg capsule molli sono disponibili nelle seguenti confezioni:

- I blister alluminio/alluminio sono disponibili in confezioni da 30 e 60 capsule molli.
- I blister alluminio/alluminio sono disponibili in blister perforati divisibili per dose unitaria da 30 x 1 e 60 x 1 capsule molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In caso di contatto con il contenuto della capsula, lavare immediatamente le mani con abbondante acqua (vedere paragrafo 4.2).
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli
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 capsule molli
EU/1/24/1803/007
EU/1/24/1803/008
EU/1/24/1803/009
EU/1/24/1803/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 aprile 2024.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Paesi Bassi

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (100 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli
nintedanib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula molle contiene nintedanib esilato equivalente a 100 mg di nintedanib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lecitina di soia. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

capsule molli

30 capsule molli

60 capsule molli

30 x 1 capsule molli
60 x 1 capsule molli

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nintedanib Accord 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERNA (100 mg - 60 capsule molli per confezione multipla – senza Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli
nintedanib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula molle contiene nintedanib esilato equivalente a 100 mg di nintedanib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lecitina di soia. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule molli. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.
60 x 1 capsule molli. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nintedanib Accord 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (100 mg - confezione multipla di 120 capsule – contiene Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli
nintedanib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula molle contiene nintedanib esilato equivalente a 100 mg di nintedanib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lecitina di soia. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 120 (2 scatole da 60) capsule molli.
Confezione multipla: 120 (2 scatole da 60 x 1) capsule molli.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nintedanib Accord 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (150 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Accord 150 mg capsule molli nintedanib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula molle contiene nintedanib esilato equivalente a 150 mg di nintedanib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lecitina di soia. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

capsule molli

30 capsule molli

60 capsule molli

30 x 1 capsule molli
60 x 1 capsule molli

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nintedanib Accord 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER (100 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli
nintedanib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER (150 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Accord 150 mg capsule molli
nintedanib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nintedanib Accord 100 mg capsule molli
nintedanib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nintedanib Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Nintedanib Accord
3. Come prendere Nintedanib Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nintedanib Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nintedanib Accord e a cosa serve

Nintedanib Accord contiene il principio attivo nintedanib, un medicinale appartenente alla classe degli inibitori della tirosin chinasi, ed è usato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF), di altre malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo e della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD) negli adulti.

Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)
L'IPF è una condizione in cui il tessuto dei polmoni con il passare del tempo diventa spesso, rigido e presenta cicatrici. Di conseguenza, le cicatrici riducono la capacità di trasferire ossigeno dai polmoni alla circolazione del sangue, rendendo difficile la respirazione profonda. Nintedanib Accord contribuisce a ridurre ulteriori cicatrici e rigidità dei polmoni.

Altre malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo
Oltre all'IPF, vi sono altre condizioni in cui il tessuto dei polmoni con il passare del tempo diventa spesso, rigido e presenta cicatrici (fibrosi polmonare) e continua a peggiorare (fenotipo progressivo). Esempi di queste condizioni sono la polmonite da ipersensibilità, le ILD autoimmuni (ad es. l'ILD associata ad artrite reumatoide), la polmonite interstiziale idiopatica aspecifica, la polmonite interstiziale idiopatica non classificabile e altre ILD. Nintedanib Accord contribuisce a ridurre l'ulteriore comparsa di cicatrici e l'irrigidimento dei polmoni.

Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)
La sclerosi sistemica (SSc), o sclerodermia, è una rara malattia autoimmune cronica che colpisce il tessuto connettivo di diverse parti del corpo. La SSc causa fibrosi (comparsa di cicatrici e irrigidimento) della pelle e di altri organi interni come i polmoni. Quando i polmoni sono colpiti da fibrosi, si parla di malattia interstiziale polmonare (ILD) e la patologia è detta SSc-ILD. La fibrosi nei polmoni riduce la capacità degli stessi di trasferire ossigeno al sangue e la capacità respiratoria. Nintedanib Accord contribuisce a ridurre ulteriormente la comparsa di cicatrici e l'irrigidimento dei polmoni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nintedanib Accord

Non prenda Nintedanib Accord
- se è in corso una gravidanza,
- se è allergico a nintedanib, alle arachidi o alla soia, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nintedanib Accord,
- se ha, o ha avuto in passato, problemi al fegato,
- se ha, o ha avuto in passato, problemi renali o se è stato rilevato un aumento della quantità di proteine nelle sue urine,
- se ha, o ha avuto in passato, problemi di sanguinamento,
- se prende medicinali che fluidificano il sangue (ad esempio warfarin, fenprocumone o eparina) per prevenire coaguli di sangue,
- se prende pirfenidone, che può portare a un aumento del rischio di manifestare diarrea, nausea, vomito e problemi al fegato,
- se ha, o ha avuto in passato, problemi al cuore (ad esempio un attacco cardiaco),
- se ha subito recentemente un intervento chirurgico. Nintedanib può avere un impatto sulla guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con nintedanib Accord verrà di norma interrotto per un certo periodo in caso di intervento chirurgico. Il medico deciderà quando potrà riprendere il trattamento con questo medicinale,
- se ha la pressione alta,
- se la pressione nei vasi sanguigni dei polmoni è eccessivamente elevata (ipertensione polmonare),
- se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno.

In base a queste informazioni il medico può eseguire degli esami del sangue, ad esempio per controllare la funzionalità del fegato. Il medico discuterà i risultati degli esami con lei e deciderà se lei può ricevere nintedanib Accord.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale
- se manifesta diarrea. È fondamentale trattare precocemente la diarrea (vedere paragrafo 4);
- se manifesta vomito o nausea;
- se presenta sintomi inspiegabili quali ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), urine scure o marroni (del colore del tè), dolore alla parte superiore destra della zona dello stomaco (addome), sanguinamento o lividi che compaiono più facilmente del solito o sensazione di stanchezza. Possono essere sintomi di gravi problemi al fegato;
- se ha dolore forte allo stomaco, febbre, brividi, sensazione di malessere, vomito o rigidità o gonfiore addominale, poiché possono essere sintomi di un'apertura nella parete dell'intestino ("perforazione gastrointestinale"). Informi il medico anche se ha sofferto di ulcere peptiche o di malattia diverticolare in passato oppure se è in trattamento concomitante con farmaci antinfiammatori (FANS) (utilizzati per alleviare il dolore e trattare il gonfiore) o steroidi (utilizzati per le infiammazioni e le allergie), perché ciò può aumentare questo rischio;
- se presenta una combinazione di dolore forte o crampi allo stomaco, sangue rosso nelle feci o diarrea, poiché possono essere sintomi di infiammazione intestinale dovuta a un apporto inadeguato di sangue;
- se ha dolore, gonfiore, arrossamento o calore ad un arto, poiché possono essere sintomi di un coagulo di sangue in una vena (un tipo di vaso sanguigno);
- se sente pressione o dolore al petto, particolarmente sul lato sinistro del corpo, dolore al collo, alla mandibola, alla spalla o al braccio, battito accelerato, respiro corto, nausea, vomito, poiché possono essere i sintomi di un attacco cardiaco;
- se ha un sanguinamento importante;
- se compaiono lividi, sanguinamenti, febbre, stanchezza e confusione. Potrebbero essere segni di un danno ai vasi sanguigni noto come microangiopatia trombotica (TMA);
- se presenta sintomi quali mal di testa, cambiamenti della vista, confusione, convulsioni o altri disturbi neurologici quali debolezza in un braccio o in una gamba, con o senza pressione

sanguigna elevata. Possono essere sintomi di una condizione del cervello chiamata sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES).

Bambini e adolescenti
Nintedanib Accord non deve essere assunto dai bambini e dagli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e nintedanib Accord
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i medicinali senza prescrizione medica.

Nintedanib Accord può interagire con alcuni medicinali. I seguenti medicinali costituiscono alcuni esempi di medicinali che possono aumentare i livelli di nintedanib nel sangue, aumentando potenzialmente il rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4):
- un medicinale usato per trattare infezioni da funghi (ketoconazolo)
- un medicinale usato per trattare infezioni batteriche (eritromicina)
- un medicinale che modifica il sistema immunitario (ciclosporina)

I seguenti medicinali costituiscono alcuni esempi di medicinali che possono diminuire i livelli di nintedanib nel sangue, riducendo potenzialmente l'efficacia di nintedanib Accord:
- un antibiotico usato per trattare la tubercolosi (rifampicina)
- medicinali usati per trattare l'epilessia (carbamazepina, fenitoina)
- un medicinale a base di erbe per trattare la depressione (Erba di San Giovanni)

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza
Non prenda questo medicinale durante la gravidanza, poiché può danneggiare il bambino e causare difetti alla nascita.

Prima di iniziare il trattamento con nintedanib Accord, deve eseguire un test di gravidanza per accertarsi che non sia in corso una gravidanza. Si rivolga al medico.

Contraccezione
- Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace per evitare una gravidanza quando iniziano ad assumere nintedanib Accord, durante l'assunzione di nintedanib Accord e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- Analizzi con il medico i metodi contraccettivi più adatti al suo caso.
- Il vomito e/o la diarrea o altre affezioni gastrointestinali possono influire sull'assorbimento dei contraccettivi ormonali orali, come la pillola, e possono ridurne l'efficacia. Pertanto, se manifesta questi disturbi, si rivolga al medico per valutare un metodo contraccettivo alternativo più appropriato.
- Informi immediatamente il medico o il farmacista se inizia o sospetta una gravidanza durante il trattamento con nintedanib Accord.

Allattamento
Non allatti con latte materno durante il trattamento con nintedanib Accord, poiché è possibile il rischio di danni ai bambini allattati con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Nintedanib Accord altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se non si sente bene, non deve guidare veicoli o usare macchinari.

Nintedanib Accord contiene lecitina
Se è allergico alla soia o alle arachidi, non prenda questo medicinale (vedere paragrafo 2).

3. Come prendere nintedanib Accord

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenda le capsule due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza e ad orari simili ogni giorno, ad esempio una capsula al mattino e una capsula alla sera. Ciò assicura che venga mantenuta una quantità costante di nintedanib nel circolo sanguigno. Deglutire le capsule intere con acqua e non masticarle. Si raccomanda di prendere le capsule con il cibo, cioè durante un pasto oppure immediatamente prima o dopo. Non aprire o frantumare la capsula (vedere paragrafo 5).

Adulti
La dose raccomandata è di una capsula da 100 mg due volte al giorno (per un totale di 200 mg al giorno).

Non prenda una dose superiore a quella raccomandata che è di due capsule di Nintedanib Accord 100 mg al giorno.

Se non tollera la dose raccomandata di due capsule di Nintedanib Accord 100 mg al giorno (vedere i possibili effetti indesiderati nel paragrafo 4) il medico può suggerirle di interrompere il trattamento con questo medicinale. Non riduca la dose né interrompa il trattamento senza aver consultato prima il medico.

Se prende più nintedanib Accord di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Nintedanib Accord
Non prenda due capsule nello stesso momento se ha dimenticato di prendere la dose precedente. Prenda la dose successiva di Nintedanib Accord come programmato, all'orario successivo previsto, e raccomandato dal medico o dal farmacista.

Se interrompe il trattamento con Nintedanib Accord
Non interrompa il trattamento con Nintedanib Accord senza prima consultare il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno per tutto il periodo indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve fare particolare attenzione se manifesta i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con nintedanib Accord:

Diarrea *(molto comune, può verificarsi in più di 1 paziente su 10):*
La diarrea può causare disidratazione: perdita di liquidi e di sali importanti (elettroliti, quali sodio o potassio) dall'organismo. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi e si rivolga immediatamente al medico. Inizi appena possibile un trattamento adeguato contro la diarrea, ad esempio con loperamide.

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati inoltre osservati i seguenti effetti indesiderati.
Si rivolga al medico se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato.

Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 paziente su 10)

- Nausea
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 10)
- Vomito
- Mancanza di appetito
- Perdita di peso
- Sanguinamento
- Eruzione cutanea
- Mal di testa (cefalea)

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 100)
- Pancreatite
- Infiammazione dell'intestino crasso
- Problemi gravi al fegato
- Conta piastrinica bassa (trombocitopenia)
- Pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- Ittero, cioè una colorazione gialla della pelle e della parte bianca degli occhi dovuta a livelli elevati di bilirubina
- Prurito
- Attacco cardiaco
- Caduta dei capelli (alopecia)
- Aumento della quantità di proteine nelle urine (proteinuria)

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Insufficienza renale
- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose)
- Condizione del cervello con sintomi quali mal di testa, cambiamenti della vista, confusione, convulsioni o altri disturbi neurologici quali debolezza in un braccio o in una gamba, con o senza pressione sanguigna elevata (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile)

Altre malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 paziente su 10)
- Nausea
- Vomito
- Mancanza di appetito
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 10)
- Perdita di peso
- Pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- Sanguinamento
- Problemi gravi al fegato
- Eruzione cutanea
- Mal di testa (cefalea)

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 100)
- Pancreatite
- Infiammazione dell'intestino crasso
- Conta piastrinica bassa (trombocitopenia)
- Ittero, cioè una colorazione gialla della pelle e della parte bianca degli occhi dovuta a livelli elevati di bilirubina
- Prurito
- Attacco cardiaco
- Caduta dei capelli (alopecia)
- Aumento della quantità di proteine nelle urine (proteinuria)

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Insufficienza renale
- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose)
- Condizione del cervello con sintomi quali mal di testa, cambiamenti della vista, confusione, convulsioni o altri disturbi neurologici quali debolezza in un braccio o in una gamba, con o senza pressione sanguigna elevata (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile)

Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 paziente su 10)
- Nausea
- Vomito
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 10)
- Sanguinamento
- Pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- Perdita di appetito
- Perdita di peso
- Mal di testa (cefalea)

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 100)
- Infiammazione dell'intestino crasso
- Problemi gravi al fegato
- Insufficienza renale
- Conta piastrinica bassa (trombocitopenia)
- Eruzione cutanea
- Prurito

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Attacco cardiaco
- Pancreatite
- Ittero, cioè una colorazione gialla della pelle e della parte bianca degli occhi dovuta a livelli elevati di bilirubina
- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose)
- Caduta dei capelli (alopecia)
- Aumento della quantità di proteine nelle urine (proteinuria)
  Condizione del cervello con sintomi quali mal di testa, cambiamenti della vista, confusione, convulsioni o altri disturbi neurologici quali debolezza in un braccio o in una gamba, con o senza pressione sanguigna elevata (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare nintedanib Accord

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che il blister contenente le capsule è aperto o se una capsula è rotta.

Se entra in contatto con il contenuto della capsula, si lavi immediatamente le mani con abbondante acqua (vedere paragrafo 3).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nintedanib Accord

- Il principio attivo è nintedanib. Ogni capsula molle contiene nintedanib esilato equivalente a 100 mg di nintedanib.
- Gli altri componenti sono:
  Contenuto della capsula: Trigliceridi a catena media, macrogolgliceridi laurici, lecitina (E322) (vedere paragrafo 2)
  Capsula: Gelatina, glicerolo, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172)
  Inchiostro: Gommalacca, ferro ossido nero (E172), idrossido di ammonio e glicole propilenico (E1520)

Descrizione dell'aspetto di Nintedanib Accord e contenuto della confezione

Le capsule di nintedanib Accord 100 mg sono capsule molli di gelatina di circa 16 mm, color pesca, opache, di forma oblunga, con "JF1" impresso con inchiostro nero, contenenti una sospensione di colore da giallo-verde brillante a giallo pallido.

Le capsule di nintedanib Accord 100 mg sono disponibili in scatole contenenti:

- I blister alluminio/alluminio sono disponibili in confezioni da 30, 60 e 120 capsule molli (confezione multipla contenente 2 scatole da 60 capsule molli ciascuna).
- I blister alluminio/alluminio sono disponibili in blister perforati divisibili per dose unitaria da 30 x 1, 60 x 1 e 120 x 1 capsula molle (confezione multipla contenente 2 scatole da 60 capsule molli ciascuna).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Paesi Bassi

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nintedanib Accord 150 mg capsule molli
nintedanib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nintedanib Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Nintedanib Accord
3. Come prendere Nintedanib Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nintedanib Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nintedanib Accord e a cosa serve

Nintedanib Accord contiene il principio attivo nintedanib, un medicinale appartenente alla classe degli inibitori della tirosin chinasi, ed è usato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF), di altre malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo e della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD) negli adulti.

Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)
L'IPF è una condizione in cui il tessuto dei polmoni con il passare del tempo diventa spesso, rigido e presenta cicatrici. Di conseguenza, le cicatrici riducono la capacità di trasferire ossigeno dai polmoni alla circolazione del sangue, rendendo difficile la respirazione profonda. Nintedanib Accord contribuisce a ridurre ulteriori cicatrici e rigidità dei polmoni.

Altre malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo
Oltre all'IPF, vi sono altre condizioni in cui il tessuto dei polmoni con il passare del tempo diventa spesso, rigido e presenta cicatrici (fibrosi polmonare) e continua a peggiorare (fenotipo progressivo). Esempi di queste condizioni sono la polmonite da ipersensibilità, le ILD autoimmuni (ad es. l'ILD associata ad artrite reumatoide), la polmonite interstiziale idiopatica aspecifica, la polmonite interstiziale idiopatica non classificabile e altre ILD. Nintedanib Accord contribuisce a ridurre l'ulteriore comparsa di cicatrici e l'irrigidimento dei polmoni.

Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)
La sclerosi sistemica (SSc), o sclerodermia, è una rara malattia autoimmune cronica che colpisce il tessuto connettivo di diverse parti del corpo. La SSc causa fibrosi (comparsa di cicatrici e irrigidimento) della pelle e di altri organi interni come i polmoni. Quando i polmoni sono colpiti da fibrosi, si parla di malattia interstiziale polmonare (ILD) e la patologia è detta SSc-ILD. La fibrosi nei polmoni riduce la capacità degli stessi di trasferire ossigeno al sangue e la capacità respiratoria. Nintedanib Accord contribuisce a ridurre ulteriormente la comparsa di cicatrici e l'irrigidimento dei polmoni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nintedanib Accord

Non prenda Nintedanib Accord

- se è in corso una gravidanza,
- se è allergico a nintedanib, alle arachidi o alla soia, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nintedanib Accord,

- se ha, o ha avuto in passato, problemi al fegato,
- se ha, o ha avuto in passato, problemi renali, o se è stato rilevato un aumento della quantità di proteine nelle sue urine,
- se ha, o ha avuto in passato, problemi di sanguinamento,
- se prende medicinali che fluidificano il sangue (ad esempio warfarin, fenprocumone o eparina) per prevenire coaguli di sangue,
- se prende pirfenidone, che può portare a un aumento del rischio di manifestare diarrea, nausea, vomito e problemi al fegato,
- se ha, o ha avuto in passato, problemi al cuore (ad esempio un attacco cardiaco),
- se ha subito recentemente un intervento chirurgico. Nintedanib può avere un impatto sulla guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Nintedanib Accord verrà di norma interrotto per un certo periodo in caso di intervento chirurgico. Il medico deciderà quando potrà riprendere il trattamento con questo medicinale,
- se ha la pressione alta,
- se la pressione nei vasi sanguigni dei polmoni è eccessivamente elevata (ipertensione polmonare),
- se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno.

In base a queste informazioni il medico può eseguire degli esami del sangue, ad esempio per controllare la funzionalità del fegato. Il medico discuterà i risultati degli esami con lei e deciderà se lei può ricevere Nintedanib Accord.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale

- se manifesta diarrea. È fondamentale trattare precocemente la diarrea (vedere paragrafo 4);
- se manifesta vomito o nausea;
- se presenta sintomi inspiegabili quali ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), urine scure o marroni (del colore del tè), dolore alla parte superiore destra della zona dello stomaco (addome), sanguinamento o lividi che compaiono più facilmente del solito o sensazione di stanchezza. Possono essere sintomi di gravi problemi al fegato;
- se ha dolore forte allo stomaco, febbre, brividi, sensazione di malessere, vomito o rigidità o gonfiore addominale, poiché possono essere sintomi di un'apertura nella parete dell'intestino ("perforazione gastrointestinale"). Informi il medico anche se ha sofferto di ulcere peptiche o di malattia diverticolare in passato oppure se è in trattamento concomitante con farmaci antinfiammatori (FANS) (utilizzati per alleviare il dolore e trattare il gonfiore) o steroidi (utilizzati per le infiammazioni e le allergie), perché ciò può aumentare questo rischio;
- se presenta una combinazione di dolore forte o crampi allo stomaco, sangue rosso nelle feci o diarrea, poiché possono essere sintomi di infiammazione intestinale dovuta a un apporto inadeguato di sangue;
- se ha dolore, gonfiore, arrossamento o calore ad un arto, poiché possono essere sintomi di un coagulo di sangue in una vena (un tipo di vaso sanguigno);
- se sente pressione o dolore al petto, particolarmente sul lato sinistro del corpo, dolore al collo, alla mandibola, alla spalla o al braccio, battito accelerato, respiro corto, nausea, vomito, poiché possono essere i sintomi di un attacco cardiaco;
- se ha un sanguinamento importante;
- se compaiono lividi, sanguinamenti, febbre, stanchezza e confusione. Potrebbero essere segni di un danno ai vasi sanguigni noto come microangiopatia trombotica (TMA),
- se presenta sintomi quali mal di testa, cambiamenti della vista, confusione, convulsioni o altri disturbi neurologici quali debolezza in un braccio o in una gamba, con o senza pressione sanguigna elevata. Possono essere sintomi di una condizione del cervello chiamata sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES).

Bambini e adolescenti
Nintedanib Accord non deve essere assunto dai bambini e dagli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Nintedanib Accord
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i medicinali senza prescrizione medica.

Nintedanib Accord può interagire con alcuni medicinali. I seguenti medicinali costituiscono alcuni esempi di medicinali che possono aumentare i livelli di nintedanib nel sangue, aumentando potenzialmente il rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4):
- un medicinale usato per trattare infezioni da funghi (ketoconazolo)
- un medicinale usato per trattare infezioni batteriche (eritromicina)
- un medicinale che modifica il sistema immunitario (ciclosporina)

I seguenti medicinali costituiscono alcuni esempi di medicinali che possono diminuire i livelli di nintedanib nel sangue, riducendo potenzialmente l'efficacia di Nintedanib Accord:
- un antibiotico usato per trattare la tubercolosi (rifampicina)
- medicinali usati per trattare l'epilessia (carbamazepina, fenitoina)
- un medicinale a base di erbe per trattare la depressione (Erba di San Giovanni)

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza
Non prenda questo medicinale durante la gravidanza, poiché può danneggiare il bambino e causare difetti alla nascita.

Prima di iniziare il trattamento con Nintedanib Accord, deve eseguire un test di gravidanza per accertarsi che non sia in corso una gravidanza. Si rivolga al medico.

Contraccezione
- Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace per evitare una gravidanza quando iniziano ad assumere Nintedanib Accord, durante l'assunzione di Nintedanib Accord e per almeno

3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- Analizzi con il medico i metodi contraccettivi più adatti al suo caso.
- Il vomito e/o la diarrea o altre affezioni gastrointestinali possono influire sull'assorbimento dei contraccettivi ormonali orali, come la pillola, e possono ridurne l'efficacia. Pertanto, se manifesta questi disturbi, si rivolga al medico per valutare un metodo contraccettivo alternativo più appropriato.
- Informi immediatamente il medico o il farmacista se inizia o sospetta una gravidanza durante il trattamento con Nintedanib Accord.

Allattamento
Non allatti con latte materno durante il trattamento con Nintedanib Accord, poiché è possibile il rischio di danni ai bambini allattati con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Nintedanib Accord altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se non si sente bene, non deve guidare veicoli o usare macchinari.

Nintedanib Accord contiene lecitina
Se è allergico alla soia o alle arachidi, non prenda questo medicinale (vedere paragrafo 2).

3. Come prendere Nintedanib Accord

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenda le capsule due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza e ad orari simili ogni giorno, ad esempio una capsula al mattino e una capsula alla sera. Ciò assicura che venga mantenuta una quantità costante di nintedanib nel circolo sanguigno. Deglutire le capsule intere con acqua e non masticarle. Si raccomanda di prendere le capsule con il cibo, cioè durante un pasto oppure immediatamente prima o dopo. Non aprire o frantumare la capsula (vedere paragrafo 5).

AdultiLa dose raccomandata è una capsula da 150 mg due volte al giorno (per un totale di 300 mg al giorno). Non prenda una dose superiore a quella raccomandata che è di due capsule di Nintedanib Accord 150 mg al giorno.

Se non tollera la dose raccomandata di due capsule di Nintedanib Accord 150 mg al giorno (vedere i possibili effetti indesiderati nel paragrafo 4) il medico può ridurre la dose giornaliera di Nintedanib Accord. Non riduca la dose né interrompa il trattamento senza aver consultato prima il medico.

Il medico può ridurre la dose raccomandata a 100 mg due volte al giorno (per un totale di 200 mg al giorno). In questo caso il medico le prescriverà il trattamento con Nintedanib Accord 100 mg capsule. Non prenda più della dose raccomandata di due capsule di Nintedanib Accord 100 mg al giorno se la sua dose è stata ridotta a 200 mg al giorno.

Se prende più Nintedanib Accord di quanto deve
Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Nintedanib Accord
Non prenda due capsule nello stesso momento se ha dimenticato di prendere la dose precedente. Prenda la dose successiva di Nintedanib Accord come programmato, all'orario successivo previsto, e raccomandato dal medico o dal farmacista.

Se interrompe il trattamento con Nintedanib Accord
Non interrompa il trattamento con Nintedanib Accord senza prima consultare il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno per tutto il periodo indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve fare particolare attenzione se manifesta i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con Nintedanib Accord:

Diarrea *(molto comune, può verificarsi in più di 1 paziente su 10):*
La diarrea può causare disidratazione: perdita di liquidi e di sali importanti (elettroliti, quali sodio o potassio) dall'organismo. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi e si rivolga immediatamente al medico. Inizi appena possibile un trattamento adeguato contro la diarrea, ad esempio con loperamide.

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati inoltre osservati i seguenti effetti indesiderati.
Si rivolga al medico se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato.

Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 paziente su 10)
- Nausea
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 10)
- Vomito
- Mancanza di appetito
- Perdita di peso
- Sanguinamento
- Eruzione cutanea
- Mal di testa (cefalea)

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 100)
- Pancreatite
- Infiammazione dell'intestino crasso
- Problemi gravi al fegato
- Conta piastrinica bassa (trombocitopenia)
- Pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- Ittero, cioè una colorazione gialla della pelle e della parte bianca degli occhi dovuta a livelli elevati di bilirubina
- Prurito
- Attacco cardiaco
- Caduta dei capelli (alopecia)
- Aumento della quantità di proteine nelle urine (proteinuria)

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Insufficienza renale
- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose)
- Condizione del cervello con sintomi quali mal di testa, cambiamenti della vista, confusione, convulsioni o altri disturbi neurologici quali debolezza in un braccio o in una gamba, con o senza pressione sanguigna elevata (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile)

Altre malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 paziente su 10)
- Nausea
- Vomito
- Mancanza di appetito
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 10)
- Perdita di peso
- Pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- Sanguinamento
- Problemi gravi al fegato
- Eruzione cutanea
- Mal di testa (cefalea)

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 100)
- Pancreatite
- Infiammazione dell'intestino crasso
- Conta piastrinica bassa (trombocitopenia)

- Ittero, cioè una colorazione gialla della pelle e della parte bianca degli occhi dovuta a livelli elevati di bilirubina
- Prurito

- Attacco cardiaco
- Caduta dei capelli (alopecia)
- Aumento della quantità di proteine nelle urine (proteinuria)

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Insufficienza renale
- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose)
- Condizione del cervello con sintomi quali mal di testa, cambiamenti della vista, confusione, convulsioni o altri disturbi neurologici quali debolezza in un braccio o in una gamba, con o senza pressione sanguigna elevata (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile)

Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 paziente su 10)
- Nausea
- Vomito
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 10)
- Sanguinamento
- Pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- Perdita di appetito
- Perdita di peso
- Mal di testa (cefalea)

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 100)
- Infiammazione dell'intestino crasso
- Problemi gravi al fegato
- Insufficienza renale
- Conta piastrinica bassa (trombocitopenia)
- Eruzione cutanea
- Prurito

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Attacco cardiaco
- Pancreatite
- Ittero, cioè una colorazione gialla della pelle e della parte bianca degli occhi dovuta a livelli elevati di bilirubina
- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose)
- Caduta dei capelli (alopecia)
- Aumento della quantità di proteine nelle urine (proteinuria)
- Condizione del cervello con sintomi quali mal di testa, cambiamenti della vista, confusione, convulsioni o altri disturbi neurologici quali debolezza in un braccio o in una gamba, con o senza pressione sanguigna elevata (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nintedanib Accord

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che il blister contenente le capsule è aperto o se una capsula è rotta. Se entra in contatto con il contenuto della capsula, si lavi immediatamente le mani con abbondante acqua (vedere paragrafo 3).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni Cosa contiene Nintedanib Accord

- Il principio attivo è nintedanib. Ogni capsula molle contiene nintedanib esilato equivalente a 150 mg di nintedanib.
- Gli altri componenti sono:

Contenuto della capsula: Trigliceridi a catena media, macrogolgliceridi laurici, lecitina (E322) (vedere paragrafo 2)
Capsula: Gelatina, glicerolo, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172)
Inchiostro: Gommalacca, ferro ossido nero (E172), idrossido di ammonio e glicole propilenico (E1520)

Descrizione dell'aspetto di Nintedanib Accord e contenuto della confezione
Le capsule di Nintedanib Accord 150 mg sono capsule molli di gelatina di circa 18 mm, di colore marrone, opache, di forma oblunga, con "JF2" impresso con inchiostro nero, contenenti una sospensione di colore da giallo-verde brillante a giallo pallido.

Le capsule di Nintedanib Accord 150 mg sono disponibili in scatole contenenti:

- I blister alluminio/alluminio sono disponibili in confezione da 30 e 60 capsule molli.
- I blister alluminio/alluminio sono disponibili in blister divisibili per dose unitaria da 30 x 1 e 60 x 1 capsula molle.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Paesi Bassi

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.