

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Viatris 100 mg capsule molli
Nintedanib Viatris 150 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nintedanib Viatris 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 Viatris 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

Capsula molle (capsula).

Nintedanib Viatris 100 mg capsule molli

Nintedanib Viatris 100 mg capsule molli sono capsule color pesca, opache, oblunghe, di gelatina molle, con impresso "JF1" e dimensioni di circa 16 mm x 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg capsule molli

Nintedanib Viatris 150 mg capsule molli sono capsule color marrone, opache, oblunghe, di gelatina molle, con impresso "JF2" e dimensioni di circa 18 mm x 7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nintedanib Viatris è indicato negli adulti per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

Nintedanib Viatris è inoltre indicato negli adulti per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo (vedere paragrafo 5.1).

Nintedanib Viatris è indicato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti progressive clinicamente significative (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

Nintedanib Viatris è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni per il trattamento della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella gestione di malattie per cui nintedanib è approvato.

Pazienti pediatrici: il trattamento deve essere iniziato solo dopo il coinvolgimento di un'équipe multidisciplinare (clinici, radiologi, patologi) con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti.

Posologia

Adulti

- *Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)*
- *Altre malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo*
- *Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)*

La dose raccomandata è 150 mg di nintedanib due volte al giorno somministrati 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 ripresa all'orario previsto e alla dose raccomandata. Se viene dimenticata 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 (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 può essere ripreso alla dose intera (150 mg due volte al giorno nei pazienti adulti) o a 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 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 la sospensione del trattamento. Il trattamento può essere ripreso a 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 deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

In caso di sospensione dovuta ad aumenti 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 può essere reintrodotta 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).

Per raccomandazioni specifiche relative alla riduzione della dose per la gestione delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica, vedere Tabella 1.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni

- *Trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti progressive clinicamente significative*
- *Trattamento della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)*

Nei pazienti con epifisi non saldate, la crescita deve essere monitorata regolarmente e si raccomanda una valutazione delle alterazioni delle placche epifisarie mediante esami annuali di imaging delle ossa. Nei pazienti che sviluppano segni di compromissione della crescita o alterazioni delle placche epifisarie deve essere considerata l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

È necessario effettuare regolari visite di controllo dentali almeno una volta ogni 6 mesi fino al completo sviluppo dei denti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La dose raccomandata di nintedanib per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni si basa sul peso del paziente ed è somministrata due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza (vedere Tabella 1). La dose deve essere aggiustata in base al peso man mano che il trattamento prosegue.

Tabella 1: Dose di Nintedanib e raccomandazioni relative alla dose ridotta in milligrammi (mg) in base al peso corporeo in kilogrammi (kg) per pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni

Intervallo di peso	Dose di Nintedanib	Dose ridotta di Nintedanib *
13,5** – 22,9 kg	50 mg (due capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno	25 mg [#] (una capsula da 25 mg [#]) due volte al giorno
23,0 - 33,4 kg	75 mg (tre capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno	50 mg (due capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno
33,5 – 57,4 kg	100 mg (una capsula da 100 mg o quattro capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno	75 mg (tre capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno
≥ 57,5 kg	150 mg (una capsula da 150 mg o sei capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno	100 mg (una capsula da 100 mg o 4 capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno

*La **dose ridotta** è raccomandata nei bambini e negli adolescenti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) e per la gestione delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica. Per maggiori informazioni sulla gestione delle reazioni avverse al medicinale, vedere sopra.

** **Peso inferiore a 13,5 kg:**

Il trattamento deve essere interrotto qualora il peso del paziente scenda al di sotto di 13,5 kg

[#]Nintedanib Viartis è disponibile solo in capsule molli da 100 mg e 150 mg. Pertanto, non è possibile somministrare Nintedanib Viartis a pazienti pediatrici che necessitano di una dose inferiore a quella completa di 100 mg. Se è necessaria una dose alternativa, si devono utilizzare altri prodotti a base di nintedanib che offrono tale opzione.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

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

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale da lieve a moderata. La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti adulti e pediatrici 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 è 100 mg due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza. Nei pazienti pediatrici con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) è raccomandata una dose iniziale ridotta (vedere tabella 1). Nei pazienti adulti e pediatrici 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 non sono state studiate nei pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica classificata come Child Pugh B e C. Il trattamento con nintedanib dei pazienti adulti e pediatrici con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) e severa (Child Pugh C) non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di nintedanib non sono state studiate nei pazienti pediatrici di età inferiore a 6 anni. Pertanto, il trattamento con nintedanib non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni. Nintedanib non è stato studiato in pazienti di peso inferiore a 13,5 kg e, pertanto, non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Nintedanib Viatris è per uso orale. Le capsule devono essere assunte con del 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). Le capsule di Nintedanib Viatris possono essere assunte con una piccola quantità (un cucchiaino) di cibo morbido, come purea di mela o budino al cioccolato, freddo o a temperatura ambiente e devono essere deglutite immediatamente senza masticare, per assicurare che la capsula rimanga intatta.

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. Questo medicinale contiene lecitina di soia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Patologie gastrointestinali

Diarrea

Negli studi clinici, la diarrea è stata la reazione avversa gastrointestinale più frequente 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 essere necessaria la riduzione della dose o la sospensione del trattamento. Il trattamento con nintedanib può essere ripreso a una dose ridotta o alla dose intera (vedere paragrafo 4.2). 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 la sospensione del trattamento. Il trattamento può

essere ripreso a 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'aumentata esposizione, 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 da farmaci, incluso danno epatico grave con esito fatale. Nella maggior parte dei casi, gli eventi epatici si sono verificati entro i primi tre mesi di trattamento. Pertanto i livelli delle transaminasi epatiche e della 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 come clinicamente indicato.

Nella maggior parte dei casi gli aumenti degli enzimi epatici (ALT, AST, fosfatasi alcalina ematica (ALP), gamma-glutamilttransferasi (GGT), vedere paragrafo 4.8) e della bilirubina sono risultati reversibili a seguito della riduzione o interruzione della dose. Se vengono rilevati aumenti delle transaminasi (AST o ALT) > 3 ULN, 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 a valori basali il trattamento con nintedanib può essere reintrodotta alla dose intera o a una dose ridotta che successivamente può essere 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, il che può anche causare 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.

Funzionalità 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).

Emorragia

L'inibizione del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) può essere associata a un aumento del rischio di sanguinamento.

I pazienti con un rischio noto di sanguinamento, inclusi i pazienti con predisposizione ereditaria al sanguinamento o i pazienti che ricevono un trattamento anticoagulante a dose piena 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 (sia nei pazienti sottoposti sia nei pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante o trattati con altri medicinali che possono

provocare sanguinamento). Pertanto questi pazienti devono essere trattati con nintedanib solo 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 sono stati segnalati con scarsa frequenza (2,5% con nintedanib rispetto allo 0,7% con il placebo per INPULSIS; 0,9% con nintedanib rispetto allo 0,9% con il placebo per INBUILD; 0,7% con nintedanib rispetto allo 0,7% con il placebo per SENCIS). 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 frequenza ridotta: 0,9% con nintedanib rispetto allo 0,9% con il placebo. Nello studio SENCIS l'infarto miocardico è stato osservato con frequenza ridotta 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.

Tromboembolia venosa

Negli studi clinici non è stato osservato un aumento del rischio di tromboembolia venosa nei pazienti trattati con nintedanib. A causa del meccanismo d'azione di nintedanib i pazienti possono essere a rischio aumentato 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 essere a rischio aumentato di perforazioni gastrointestinali. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati segnalati 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 reintrodotta dopo la risoluzione completa della colite ischemica e l'attenta valutazione delle condizioni del paziente e di altri fattori di rischio.

Proteinuria in range nefrosico e microangiopatia trombotica

Nel periodo successivo alla commercializzazione è stato segnalato un numero molto esiguo di casi di proteinuria in range nefrosico, con o senza compromissione della funzionalità renale. In singoli casi, i reperti istologici erano coerenti con una microangiopatia glomerulare, con o senza trombi renali. Un'inversione dei sintomi è stata osservata dopo l'interruzione di nintedanib, 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), incluso un numero molto esiguo di casi segnalati con nintedanib. Se emergono reperti di laboratorio o clinici associati a TMA in un paziente che assume nintedanib, il trattamento con nintedanib deve essere interrotto e deve essere completata una valutazione approfondita per 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 come clinicamente indicato.

Ipertensione polmonare

I dati sull'uso di nintedanib in pazienti con ipertensione polmonare sono limitati. I pazienti con ipertensione polmonare significativa (indice cardiaco ≤ 2 L/min/m² o epoprostenolo/treprostinil per via parenterale o insufficienza ventricolare destra significativa) sono stati esclusi dagli studi INBUILD e SENSICIS.

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 alcun aumento della frequenza della compromissione della guarigione delle ferite. A causa del suo meccanismo d'azione, nintedanib può compromettere la guarigione delle ferite. Non sono stati condotti studi dedicati per indagare l'effetto di nintedanib sulla guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con nintedanib deve essere iniziato oppure – in caso di interruzione perioperatoria – ripreso solo in base al giudizio clinico di un'adeguata guarigione della ferita.

Co-somministrazione 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 quando somministrati in associazione (vedere paragrafo 5.2). Data la similarità dei profili di sicurezza di entrambi i medicinali, altre reazioni avverse sono attese, 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 studio clinico (vedere paragrafo 5.1). Poiché è noto che diversi altri inibitori delle tirosin-chinasi esercitano 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

Nintedanib Viartis contiene lecitina di soia. Nei soggetti con allergia alla soia, i prodotti dietetici a base di soia notoriamente causano reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi grave (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con allergia nota alle proteine delle arachidi hanno un maggiore rischio di manifestare reazioni severe alle preparazioni a base di soia.

Popolazione pediatrica

I dati relativi all'uso di nintedanib nei pazienti pediatrici sono limitati a un piccolo sottoinsieme di malattie interstiziali polmonari fibrosanti (vedere paragrafo 5.1). Questo sottoinsieme non copre tutte le eziologie associate alle malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive nei pazienti pediatrici.

Esiste una notevole incertezza circa l'entità del beneficio del trattamento nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Le precauzioni menzionate sopra per i pazienti adulti devono essere seguite anche per i pazienti pediatrici.

Per raccomandazioni specifiche relative alla riduzione della dose nella popolazione pediatrica, vedere Tabella 1.

Le particolarità della popolazione pediatrica sono illustrate di seguito:

Sviluppo osseo e crescita

Negli studi preclinici sono state osservate alterazioni reversibili delle placche epifisarie (vedere paragrafo 5.3). Nello studio clinico pediatrico, non sono state osservate riduzioni significative del tasso di crescita durante il trattamento con nintedanib. Tuttavia, non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici.

Nei pazienti con epifisi non saldate, la crescita deve essere monitorata regolarmente e si raccomanda una valutazione delle alterazioni delle placche epifisarie mediante esami annuali di imaging delle ossa. Nei pazienti che sviluppano segni di compromissione della crescita o alterazioni delle placche epifisarie deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Disturbi dello sviluppo dei denti

Negli studi preclinici sono stati osservati disturbi dello sviluppo dei denti (vedere paragrafo 5.3). Nello studio clinico pediatrico, il rischio di disturbi dello sviluppo dei denti non è stato confermato.

A scopo precauzionale, è necessario effettuare regolari visite di controllo dentali almeno una volta ogni 6 mesi fino al completo sviluppo dei denti.

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 potente inibitore 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 di interazione farmacologica dedicato. In uno studio di interazione farmacologica con rifampicina, un potente induttore della P-gp, l'esposizione a nintedanib risultava diminuita al 50,3% per quanto riguarda l'AUC e al 60,3% per quanto riguarda la C_{max} nella co-somministrazione con rifampicina rispetto alla somministrazione del solo nintedanib. Se somministrati in associazione con nintedanib, alcuni potenti inibitori della P-gp (ad esempio ketoconazolo, eritromicina o ciclosporina) 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).

I potenti induttori 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 era a carico del CYP. Nintedanib e i suoi metaboliti, BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero e il suo glucuronide, non hanno inibito né indotto gli enzimi del 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.

Somministrazione concomitante con altri medicinali

La somministrazione concomitante di nintedanib con contraccettivi ormonali orali non ha alterato in misura rilevante la farmacocinetica dei contraccettivi ormonali orali (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione concomitante di nintedanib con bosentan non ha alterato la farmacocinetica di nintedanib (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione

Nell'uomo, nintedanib può causare danni al feto (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 e durante il trattamento, e per almeno 3 mesi dall'ultima dose di nintedanib. 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 alternativo altamente efficace.

Gravidanza

Non esistono 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 deve essere eseguito un test di gravidanza prima del trattamento con nintedanib e durante il trattamento se necessario.

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

Se si instaura 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 dei relativi metaboliti ($\leq 0,5\%$ 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 a 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 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.

4.8 Effetti indesiderati

- Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza associate all'uso di nintedanib includevano diarrea, nausea e vomito, dolore addominale, appetito ridotto, peso diminuito e enzimi epatici aumentati. Per la gestione di reazioni avverse selezionate, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: 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 ridotto	Comune	Molto comune	Comune
Disidratazione	Non comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	Comune	Comune	Comune
Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile	Non nota	Non nota	Non nota
Patologie cardiache			
Infarto miocardico	Non comune	Non comune	Non nota
Patologie vascolari			
Sanguinamento (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Comune	Comune
Iperensione	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 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-glutamilttransferasi (GGT) aumentata	Comune	Comune	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune	Non comune	Non nota
Fosfatasi alcalina ematica (ALP) 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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Diarrea

Negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1), la diarrea è stata l'evento gastrointestinale più frequente 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 sono stati trattati con terapia antidiarroica, riduzione della dose o sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Un riepilogo degli eventi di diarrea riportati negli studi clinici è indicato nella Tabella 3.

Tabella 3: 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%

Aumento degli enzimi epatici

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 e aumento degli enzimi epatici, fare riferimento anche ai paragrafi 4.4 e 4.2.

Sanguinamenti

Negli studi clinici, la frequenza dei pazienti con sanguinamento è risultata leggermente superiore nei pazienti trattati con nintedanib oppure paragonabile 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 comune 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 nel periodo successivo alla commercializzazione includono, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, gli apparati gastrointestinale e respiratorio e il sistema nervoso centrale; tra questi, il più colpito è stato l'apparato gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Proteinuria

Negli studi clinici, la frequenza dei pazienti con proteinuria è stata bassa e paragonabile tra i bracci di trattamento (0,8% con nintedanib rispetto allo 0,5% con il placebo per INPULSIS; 1,5% con

nintedanib rispetto all'1,8% con il placebo per INBUILD; 1,0% con nintedanib rispetto allo 0,0% con il placebo per SENSICIS). Negli studi clinici non sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica. Nel periodo successivo alla commercializzazione è stato segnalato un numero molto esiguo di casi di proteinuria in range nefrosico, con o senza compromissione della funzionalità renale. In singoli casi, i reperti istologici erano coerenti con una microangiopatia glomerulare, con o senza trombi renali. Un'inversione dei sintomi è stata osservata dopo la sospensione del trattamento con nintedanib, 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%). A causa dei dati limitati, non è certo se il rischio di danno epatico da farmaci sia simile nei bambini e negli 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 4.2, 4.4 e 5.3).

La percentuale di pazienti con reperti patologici della placca epifisaria emergenti dal trattamento, 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.

La percentuale di pazienti con reperti patologici emergenti dal trattamento alla visita odontoiatrica o all'imaging radiologico, è stata 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.

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 specifico né un trattamento 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 aumento degli enzimi epatici e sintomi gastrointestinali. Tali reazioni avverse si sono risolte in entrambi i pazienti. Negli studi INPULSIS, un paziente è stato inavvertitamente esposto a una dose di 600 mg al giorno per un totale di 21 giorni. Si è verificato un evento avverso non grave (nasofaringite) risolto 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 proteina 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 β , il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) 1-3 e il VEGFR 1-3. Inoltre, nintedanib inibisce le chinasi Lck (proteina tirosin-chinasi specifica dei linfociti), Lyn (proteina tirosin-chinasi lyn), Src (proteina tirosin-chinasi proto-oncogene 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 hanno dimostrato di 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 monociti del sangue periferico e nella polarizzazione dei macrofagi attivati 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 disegno identico (INPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS-2 (1199.34)). I pazienti con capacità vitale forzata (CVF) basale < 50% rispetto al valore previsto o capacità di diffusione del monossido di carbonio al basale (DLCO, corretta per il valore di emoglobina) < 30% rispetto al valore previsto sono stati esclusi dagli studi. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 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 trattati con nintedanib rispetto a quelli trattati con placebo. L'effetto del trattamento è risultato coerente in entrambi gli studi. Vedere la Tabella 4 per i risultati individuali e aggregati.

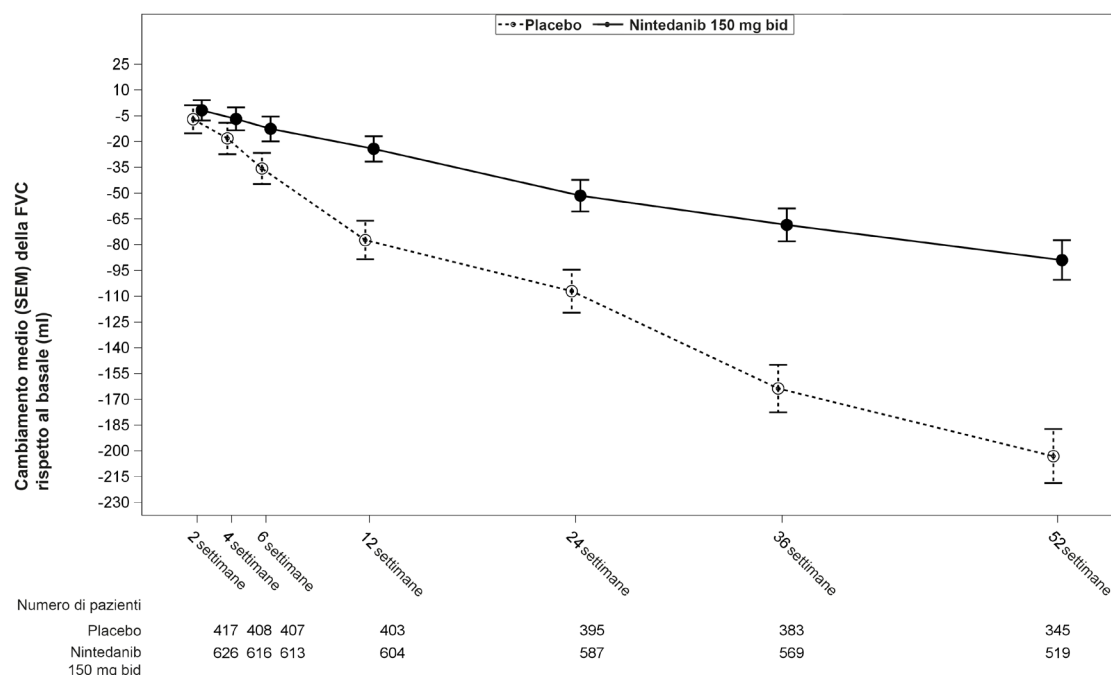
Tabella 4: Tasso annuale di declino della CVF (mL) negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati – gruppi di trattamento

	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 nei pazienti 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 dei 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 5 per i risultati individuali e aggregati.

Tabella 5: 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						
<i>Odds ratio</i>		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						
<i>Odds ratio</i>		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 $\geq 10\%$ 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 6: Frequenza dei pazienti con declino assoluto $\geq 10\%$ 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 SGRQ è modesto, indicando un peggioramento inferiore rispetto al placebo.

Tempo alla prima esacerbazione acuta dell'IPF

Nell'analisi aggregata degli studi INPULSIS, è stato osservato un rischio di prima esacerbazione acuta dell'IPF numericamente inferiore nei pazienti che ricevevano nintedanib rispetto al placebo. Vedere la Tabella 7 per i risultati individuali e aggregati.

Tabella 7: 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
<i>Hazard ratio</i> 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 durante il trattamento e la mortalità respiratoria) hanno mostrato una costante differenza numerica a favore di nintedanib.

Tabella 8: 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 su 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 funzionalità 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 funzionalità polmonare (DLCO $\leq$ 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 funzionalità polmonare era 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 frequenti 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 e segni clinici di progressione (definita come declino della CVF $\geq 10\%$, declino della CVF $\geq 5\%$ 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 a 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 aveva 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 era significativamente ridotto di 107,0 mL nei pazienti trattati con nintedanib rispetto a quelli trattati con placebo (Tabella 9), corrispondente a un effetto relativo del trattamento del 57,0%.

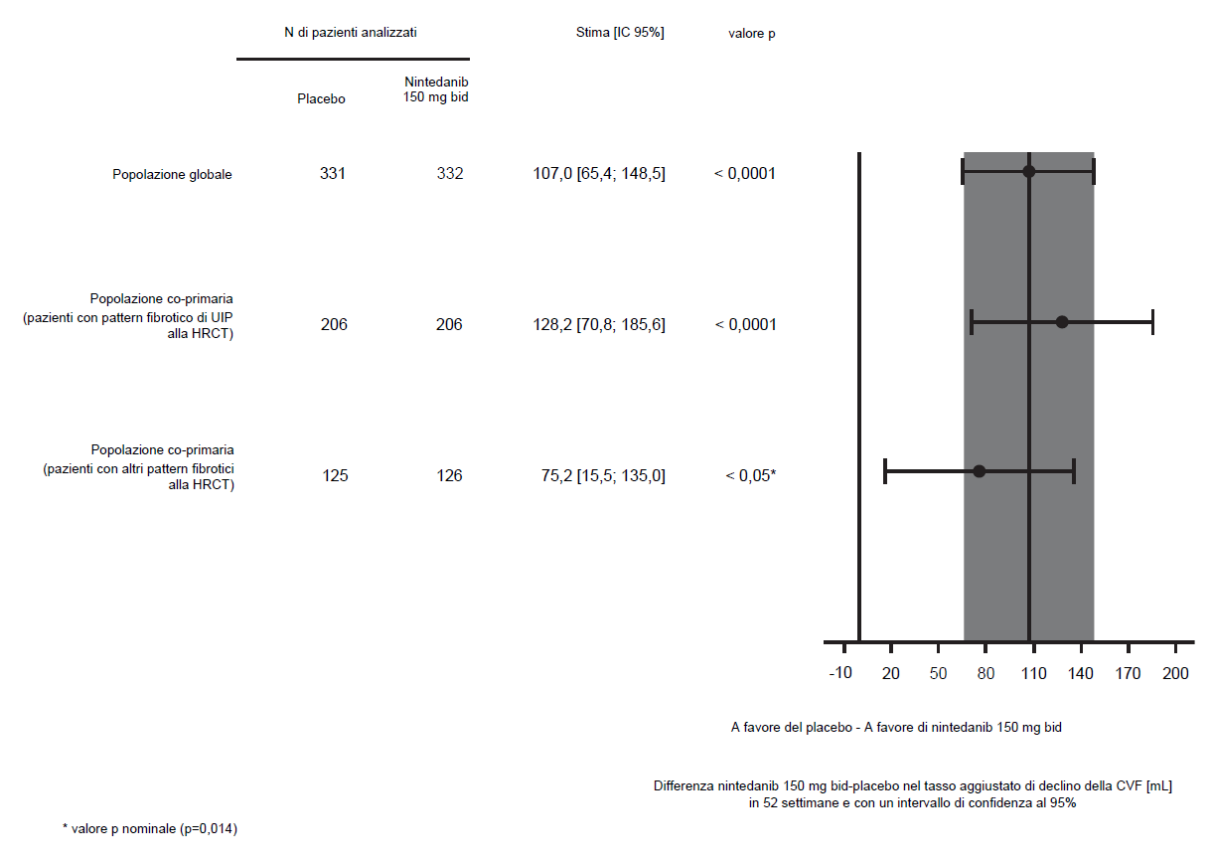
Tabella 9: Tasso annuale di declino della CVF (mL) in 52 settimane

	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 categoriali fissi di trattamento, pattern alla HRCT, effetti continui fissi di tempo, CVF [mL] basale e comprendendo l'interazione 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

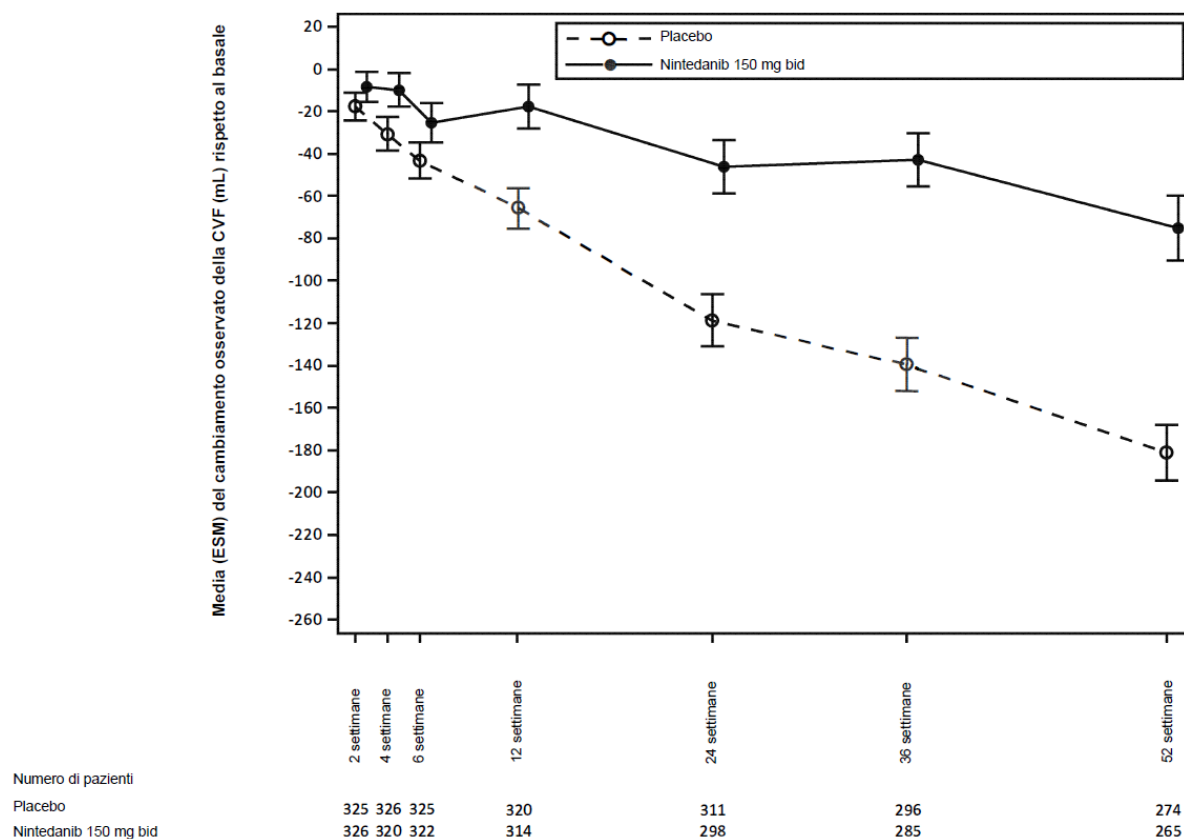


bid = due volte al giorno

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 10).

Tabella 10: 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		
<i>Odds ratio</i> 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		
<i>Odds ratio</i> ²		1,42
IC 95%		(1,04; 1,94)
valore p nominale		0,0268

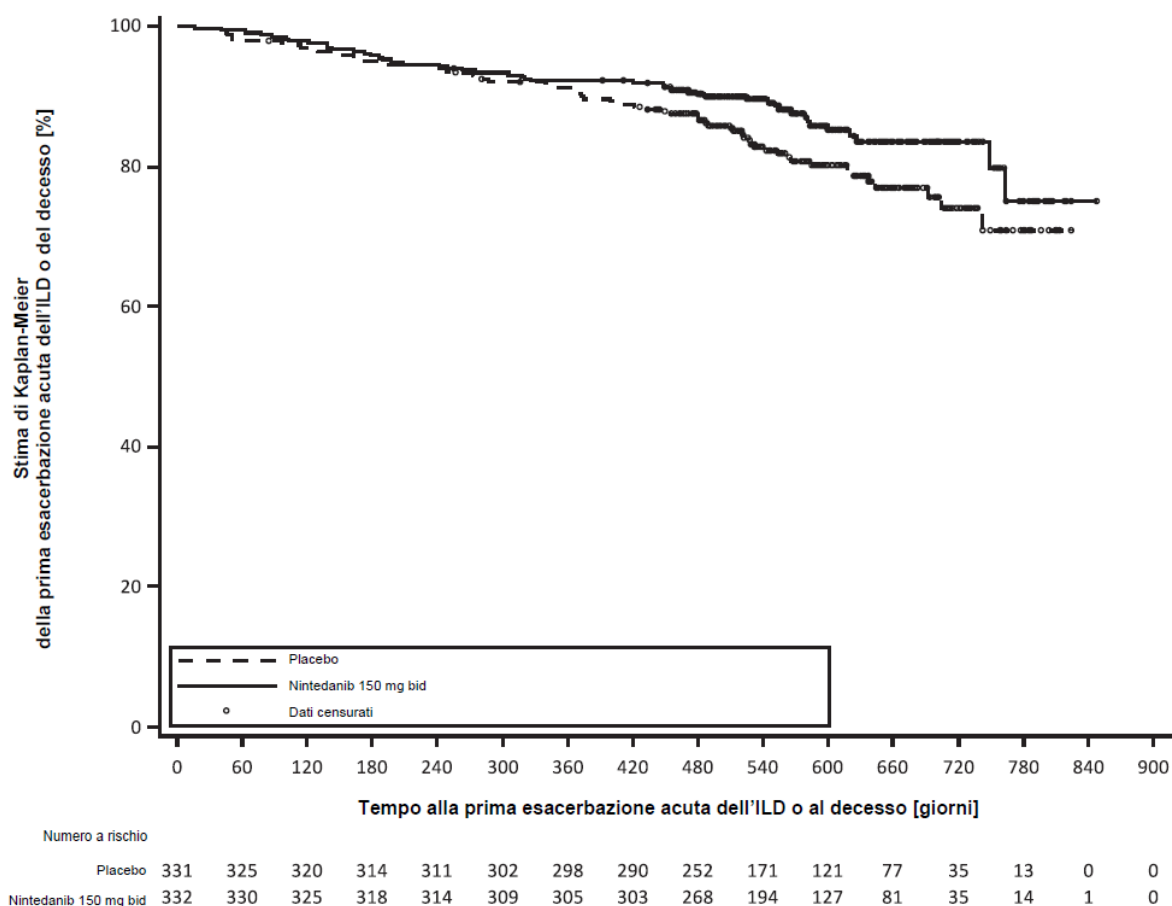
¹ I pazienti responder sono pazienti che non hanno un declino relativo superiore al 5% o superiore al 10% nella % di CVF prevista, in base alla soglia stabilita e che hanno una valutazione della CVF a 52 settimane (i pazienti con dati mancanti alla settimana 52 sono stati considerati come non-responder).

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 $\geq 10\%$ della % di CVF prevista) o al decesso

Nello studio INBUILD, il rischio di progressione (declino assoluto $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ 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 dei sintomi della dispnea nell'ambito del questionario 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 dei sintomi della tosse del questionario 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 posta 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 a 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 principali 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 era significativamente ridotto di 41,0 mL nei pazienti trattati con nintedanib rispetto a quelli trattati con placebo (Tabella 11), corrispondente a un effetto relativo del trattamento pari al 43,8%.

Tabella 11: 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 categoriali 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-specificate e non è stata riscontrata alcuna eterogeneità nei sottogruppi pre-specificati (ad esempio per età, sesso e uso di micofenolato).

Inoltre sono stati osservati effetti simili su altri endpoint della funzionalità polmonare, ad esempio cambiamento assoluto rispetto al basale della CVF in mL alla settimana 52 (Figura 5 e Tabella 12) e tasso di declino del valore previsto di CVF in % in 52 settimane (Tabella 13), 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 SENSICIS) 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

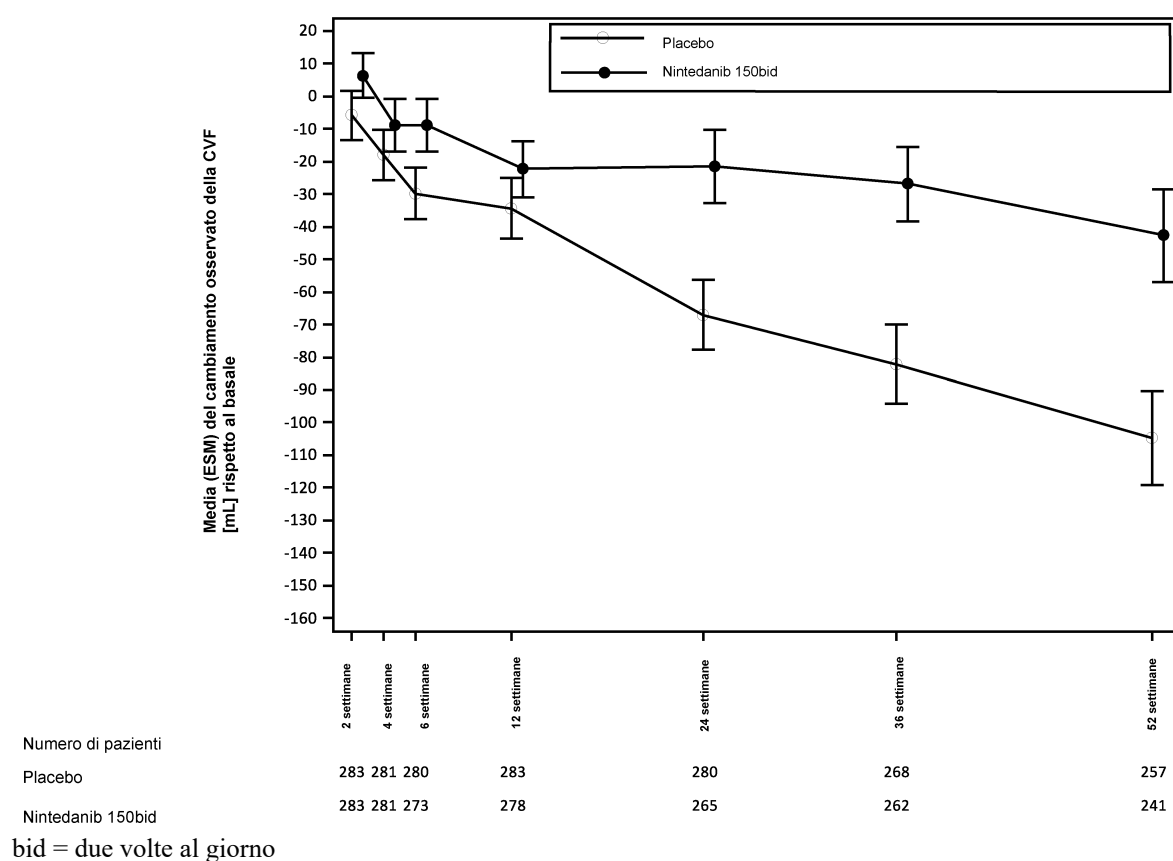


Tabella 12: Cambiamento assoluto della CVF (mL) rispetto al basale alla settimana 52

	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 un modello misto per misure ripetute (MMRM), con effetti categoriali fissi di 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 13: 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 categoriali 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 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 (IC95% -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 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 in pazienti con carcinoma a cellule renali, sono state registrate le misure degli intervalli QT/QTc ed è stato mostrato che una dose singola orale da 200 mg di nintedanib o dosi multiple orali da 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 progressive clinicamente significative e malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD) nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni

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 studiate in uno studio di fase III esplorativo randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (InPedILD 11990337).

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere nintedanib due volte al giorno (dosi aggiustate in base al peso, incluso 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.

Gli obiettivi primari dello studio InPedILD erano la valutazione del rapporto dose-risposta e la sicurezza di nintedanib nei bambini e negli adolescenti con ILD fibrosante clinicamente significativa. L'efficacia è stata valutata solo come obiettivo secondario.

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 in base all'evidenza di fibrosi alla biopsia polmonare e a una HRCT eseguita nei 12 mesi precedenti.

La malattia clinicamente significativa era definita come un punteggio Fan ≥ 3 o come evidenza documentata di progressione clinica in qualunque arco di tempo. L'evidenza di progressione clinica era basata su un declino relativo della CVF $\geq 10\%$ del valore previsto, un declino relativo della CVF del 5-10% del valore previsto con peggioramento dei sintomi, un 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 ≥ 3 .

Complessivamente, sono stati randomizzati 39 pazienti (61,5% di sesso femminile). Caratteristiche al basale:

- 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).
- Il punteggio z medio complessivo (DS) dell'IMC per età al basale era di -0,6 (1,8).
- Il punteggio z medio complessivo (DS) della CVF (DS) al basale era di -3,5 (1,9).

Le singole diagnosi di ILD di base più comuni nei pazienti arruolati erano:

- 'Deficit delle proteine del surfattante' (nintedanib: 26,9%, placebo: 38,5%).
- 'Sclerosi sistemica' (nintedanib: 15,4%, placebo: 23,1%).
- 'Polmonite tossica/da radiazioni/indotta da farmaci' (nintedanib: 11,5%, placebo 7,7%).
- La 'polmonite da ipersensibilità cronica' è stata segnalata per 2 pazienti (nintedanib: 7,7%).
- Le restanti diagnosi di ILD di base, segnalate per 1 paziente ciascuna, erano:
 - fibrosi post-HSCT,

- AR giovanile,
- artrite idiopatica giovanile,
- dermatomiosite (DM),
- polmonite interstiziale desquamativa,
- influenza H1N1,
- diagnosi non chiara (malattia polmonare cronica diffusa),
- sindrome Copa,
- mutazione del gene Copa,
- malattia indifferenziata del tessuto connettivo,
- bronchiolite obliterante post-infettiva,
- ILD non specificata,
- Idiopatica,
- vasculopatia idiopatica e associata a STING.

I risultati dell'endpoint primario erano:

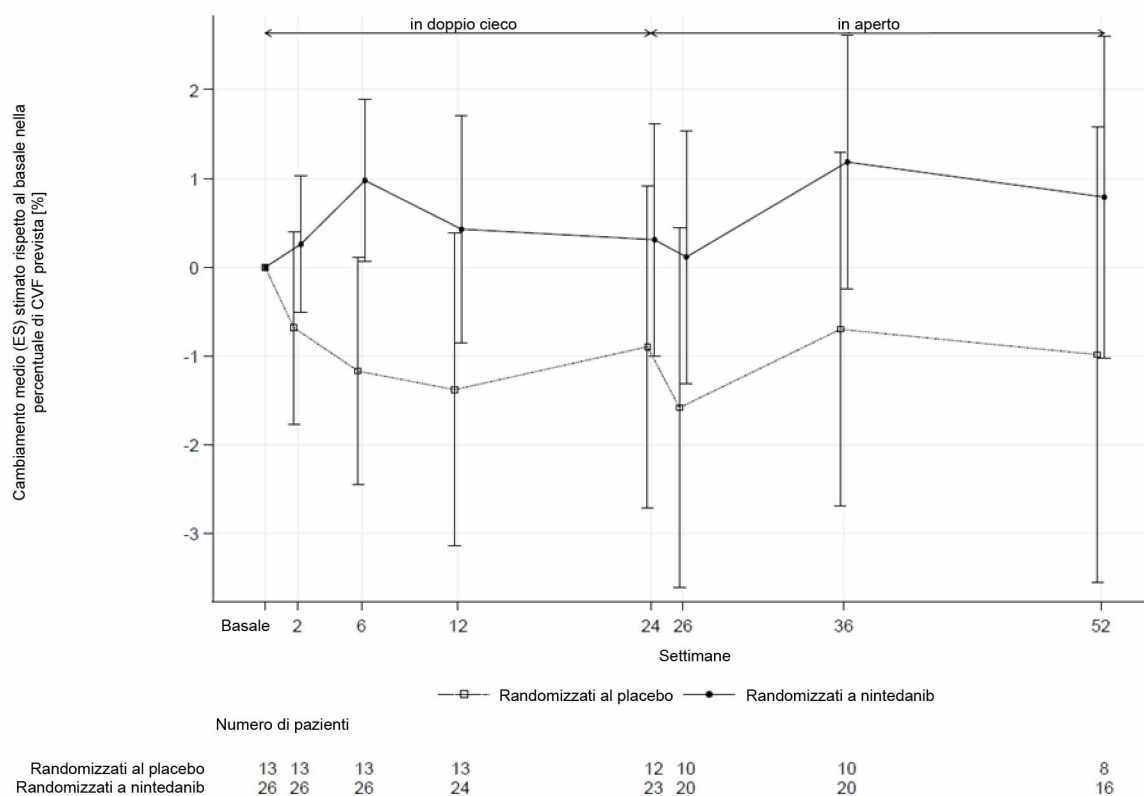
- **Esposizione a nintedanib:**
 - L'esposizione a nintedanib, descritta come $AUC_{\tau,ss}$ basata sul campionamento allo stato stazionario è risultata ampiamente simile nei bambini e negli adolescenti e comparabile all' $AUC_{\tau,ss}$ osservata negli adulti (vedere paragrafo 5.2).
- **Eventi avversi emergenti dal trattamento (settimana 24):**
 - Gruppo nintedanib: 84,6% dei pazienti (6-11 anni: 75,0%, 12-17 anni: 88,9%)
 - Gruppo placebo: 84,6% dei pazienti (6-11 anni: 100%, 12-17 anni: 77,8%).

Il cambiamento rispetto al basale nella capacità vitale forzata (% di CVF) prevista è stato esaminato come endpoint secondario di efficacia. Risultati (Figura 6):

- **Settimana 24:**
 - Gruppo nintedanib: cambiamento della media aggiustata = 0,31 (IC 95% -2,36, 2,98)
 - Gruppo placebo: cambiamento della media aggiustata = -0,89 (IC 95% -4,61, 2,82)
 - Differenza nella % di CVF prevista: 1,21 (IC 95% -3,40, 5,81) a favore di nintedanib.
- **Settimana 52:**
 - Gruppo randomizzato a nintedanib: cambiamento della media aggiustata = 0,79 (IC 95% -2,95, 4,53)
 - Gruppo randomizzato al placebo: cambiamento della media aggiustata = -0,98 (IC 95% -6,26, 4,30)

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.

Figura 6: Media aggiustata (ES) del cambiamento assoluto rispetto al basale nella % di CVF prevista in 52 settimane – gruppi di trattamento*



* Dopo 24 settimane di trattamento, tutti i pazienti hanno ricevuto nintedanib nella fase in aperto dello studio.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente nintedanib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'IPF.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente 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. Con un tempo di esposizione più lungo al cibo morbido sono stati osservati rigonfiamento e deformazione delle capsule dovuti all'assorbimento di acqua da parte dell'involucro di gelatina delle capsule. Non si prevede quindi che l'assunzione delle capsule con cibi morbidi alteri l'effetto clinico, se avviene immediatamente.

In uno studio sulla biodisponibilità relativa di una singola dose di nintedanib somministrata come una capsula di gelatina molle da 100 mg oppure quattro capsule di gelatina molle da 25 mg in soggetti adulti sani di sesso maschile, la biodisponibilità è risultata simile in entrambi i trattamenti.

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 principale proteina di legame. 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 minima parte della biotrasformazione di nintedanib era a carico del CYP, il 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 hanno inibito né indotto 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 alla clearance totale era basso (0,649% della dose, 26,3% gCV). Il recupero globale era considerato completo (oltre il 90%) entro i 4 giorni successivi alla somministrazione. L'emivita terminale di nintedanib era compresa 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 erano 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 dipendenti dall'età, dal peso corporeo e dall'etnia (vedere di seguito). In base all'elevata variabilità interindividuale osservata nell'esposizione, questi effetti 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 (1199-0337), 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.

Le analisi della relazione esposizione-risposta dei dati dello studio InPedILD hanno indicato una relazione assimilabile a E_{max} tra l'esposizione e la % di CVF prevista, così come tra l'esposizione e il punteggio z per la CVF, supportata dai dati relativi agli adulti. Per la % di CVF prevista, l' EC_{50} era di 4,4 ng/mL (errore standard relativo: 28,6%), mentre per il punteggio z della CVF l' EC_{50} era di 5,0 ng/mL (errore standard relativo: 75,3%).

Nintedanib non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti con compromissione epatica. Nei bambini e negli adolescenti con ILD fibrosanti e compromissione epatica lieve (classe Child Pugh A), il modello di farmacocinetica di popolazione indica che le riduzioni raccomandate della dose (vedere paragrafo 4.2) dovrebbero determinare livelli di esposizione a nintedanib coerenti con quelli ottenuti nei pazienti adulti con compromissione epatica lieve (classe Child Pugh A) alla rispettiva dose ridotta raccomandata.

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 di etnia africana erano molto limitati, ma rientravano nello stesso range dei dati disponibili per i soggetti caucasici.

Compromissione epatica

In uno studio dedicato di fase I a dose singola, 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) rispetto ai volontari sani (IC 90% 1,3-3,7 per la C_{max} e 1,2-3,8 per l'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} (IC 90% 4,4-13,2) e di 8,7 volte maggiore (IC 90% 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 una dose singola da 150 mg di nintedanib prima e dopo la titolazione di pirfenidone a 801 mg tre volte al giorno allo stato stazionario (N = 20 pazienti trattati). Il gruppo 2 ha ricevuto un trattamento in condizioni di stato stazionario di pirfenidone 801 mg tre volte al giorno 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, i rapporti delle medie geometriche 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, i rapporti delle medie geometriche aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano pari al 97% (86%-110%) e al 95% (86%-106%) per la $C_{max,ss}$ e l'AUC_{τ,ss} di pirfenidone (n = 12 per confronto intraindividuo).

Sulla base dei risultati, non vi è alcuna evidenza di un'interazione farmacocinetica farmaco-farmaco rilevante tra nintedanib e pirfenidone quando 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 una dose singola da 150 mg di nintedanib prima e dopo dosi multiple da 125 mg di bosentan due volte al giorno allo stato stazionario. I rapporti delle medie geometriche 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), il che indica 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. I rapporti delle medie geometriche 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.

Le analisi della relazione 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).

Per le analisi della relazione esposizione-risposta nella popolazione pediatrica, vedere il sottoparagrafo "Popolazione pediatrica".

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 o 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

Nel ratto, sono stati osservati mortalità embrio-fetale ed effetti teratogeni a livelli di esposizione inferiori all'esposizione umana alla MRHD di 150 mg due volte al giorno. Effetti sullo sviluppo dello scheletro assiale e sullo sviluppo delle grandi arterie sono stati notati anche a livelli di esposizione sub-terapeutici.

Nel coniglio, la mortalità embrio-fetale e gli effetti teratogeni sono stati osservati a 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 a un'esposizione inferiore rispetto alla MRHD di 150 mg due volte al giorno.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto, sono stati osservati effetti sullo sviluppo pre- e post-natale a 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.

Nel ratto, piccole quantità di nintedanib radiomarcato e/o dei suoi metaboliti sono escrete nel latte ($\leq 0,5\%$ 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
Lauroil macrogolgliceridi
Lecitina di soia (E322)

Involucro della capsula

Gelatina
Glicerolo (E422)
Diossido di titanio (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

Stampa impressa di colore nero

Gomma lacca
Ossido di ferro 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 condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister divisibili per dose unitaria in alluminio/alluminio contenenti 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLINO
Irlanda

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

Nintedanib Viartis 100 mg capsule molli

EU/1/25/1959/001
EU/1/25/1959/002

Nintedanib Viartis 150 mg capsule molli

EU/1/25/1959/003
EU/1/25/1959/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}
Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://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

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Germania

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komarom
2900, Ungheria

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Viatris 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. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule molli

30 × 1 capsule molli
60 × 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLINO
Irlanda

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

EU/1/25/1959/001 (30 x 1 capsule)
EU/1/25/1959/002 (60 x 1 capsule)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nintedanib Viartis 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister divisibili per dose unitaria

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Viatris 100 mg capsule molli
nintedanib

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

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso orale

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Viatris 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. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule molli

30 × 1 capsule molli
60 × 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLINO
Irlanda

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

EU/1/25/1959/003 (30 x 1 capsule)
EU/1/25/1959/004 (60 x 1 capsule)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nintedanib Viartis 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 O STRIP

Blister divisibili per dose unitaria

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nintedanib Viatris 150 mg capsule molli
nintedanib

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

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso orale

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Nintedanib Viatris 100 mg capsule molli

Nintedanib Viatris 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 Viatris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nintedanib Viatris
3. Come prendere Nintedanib Viatris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nintedanib Viatris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nintedanib Viatris e a cosa serve

Nintedanib Viatris contiene il principio attivo nintedanib, un medicinale appartenente alla classe degli inibitori della tirosin-chinasi, ed è usato per il trattamento delle seguenti malattie:

Fibrosi polmonare idiopatica (IPF) negli adulti

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 Viatris favorisce la riduzione dell'ulteriore comparsa di cicatrici e l'irrigidimento dei polmoni.

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

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 Viatris favorisce la riduzione dell'ulteriore comparsa di cicatrici e l'irrigidimento dei polmoni.

Malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti progressive clinicamente significative nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni

Nei bambini con malattia interstiziale polmonare dell'età pediatrica (chILD) può verificarsi fibrosi polmonare. Quando ciò accade, il tessuto dei polmoni dei bambini e degli adolescenti con il passare del tempo diventa spesso, rigido e presenta cicatrici. Nintedanib favorisce la riduzione dell'ulteriore comparsa di cicatrici e l'irrigidimento dei polmoni.

Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD) in adulti, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni

La sclerosi sistemica (SSc), o sclerodermia (e sclerosi sistemica giovanile nei bambini e negli adolescenti), 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 Viatris favorisce la riduzione dell'ulteriore comparsa di cicatrici e l'irrigidimento dei polmoni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Nintedanib Viatris

Non prenda Nintedanib Viatris

- 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 Viatris:

- se ha o ha avuto problemi al fegato,
- se ha o ha avuto problemi ai reni o se nelle sue urine è stato rilevato un aumento della quantità di proteine,
- se ha o ha avuto problemi di sanguinamento,
- se prende medicine 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 problemi al cuore (ad esempio un attacco cardiaco),
- se ha subito recentemente un intervento chirurgico. Nintedanib può influire sulla guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Nintedanib Viatris 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 del sangue elevata,
- 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 Viatris.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale:

- se ha la diarrea. È importante trattare precocemente la diarrea (vedere paragrafo 4, “Possibili effetti indesiderati”);
- se vomita o non si sente bene (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. Potrebbero 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 potrebbero 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 potrebbero essere sintomi di infiammazione intestinale dovuta a un apporto inadeguato di sangue;

- se ha dolore, gonfiore, arrossamento o calore ad un arto, poiché potrebbero 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 cardiaco accelerato, respiro corto, nausea, vomito, poiché potrebbero essere 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 Viatris non deve essere assunto dai bambini di età inferiore ai 6 anni.

Il medico potrebbe sottoporla a regolari visite di controllo dentali almeno una volta ogni 6 mesi, fino al completo sviluppo dei denti, e monitorare annualmente la sua crescita (esami di imaging delle ossa) mentre prende questo medicinale.

Altri medicinali e Nintedanib Viatris

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 Viatris 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, “Possibili effetti indesiderati”):

- un medicinale usato per trattare le infezioni da funghi (ketoconazolo)
- un medicinale usato per trattare le infezioni batteriche (eritromicina)
- un medicinale che influisce sul 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 Viatris:

- 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 chiedi 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 Viatris, 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 Viatris, durante il trattamento con Nintedanib Viatris e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- Si rivolga al medico per valutare i metodi contraccettivi più adatti a lei.
- Il vomito e/o la diarrea o altri problemi gastrointestinali possono influire sull'assorbimento dei contraccettivi ormonali orali, come la pillola, e possono ridurre 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 Viatris.

Allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Nintedanib Viatris contiene lecitina di soia

Se è allergico alla soia o alle arachidi, non prenda questo medicinale (vedere paragrafo 2, sotto “Non prenda Nintedanib Viatris”).

3. Come prendere Nintedanib Viatris

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 all'incirca alla stessa ora 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 del cibo, cioè durante un pasto oppure immediatamente prima o dopo. Non aprire o frantumare la capsula (vedere paragrafo 5, sotto “Come conservare Nintedanib Viatris”). Per facilitare la deglutizione, può prendere le capsule con una piccola quantità (un cucchiaino) di cibo morbido, come purea di mela o budino al cioccolato, freddo o a temperatura ambiente. Deglutire le capsule immediatamente e non masticarle, per assicurare che rimangano intatte.

Adulti

La dose raccomandata è di una capsula da 100 mg o una capsula da 150 mg due volte al giorno (per un totale di 200 mg o 300 mg al giorno).

Non prenda una dose superiore a quella raccomandata che è di 200 mg o 300 mg al giorno.

Se lei non tollera la dose raccomandata (per i possibili effetti indesiderati, vedere paragrafo 4) il medico può ridurre la dose giornaliera di Nintedanib Viatris oppure suggerirle di interrompere il trattamento con Nintedanib Viatris. Non riduca la dose né interrompa il trattamento senza prima consultare il medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose raccomandata dipende dal peso del paziente.

Informi il medico se il peso del paziente scende al di sotto dei 13,5 kg in qualsiasi momento durante il trattamento.

Informi il medico se ha problemi al fegato.

Il medico determinerà la dose corretta. Il medico potrà aggiustare la dose man mano che il trattamento prosegue.

Se lei non tollera la dose raccomandata di capsule di Nintedanib Viatris al giorno (per i possibili effetti indesiderati, vedere paragrafo 4), il medico può ridurre la dose giornaliera di Nintedanib Viatris.

Non riduca la dose né interrompa il trattamento senza prima consultare il medico.

Dosaggio delle capsule di nintedanib in base al peso nei bambini e negli adolescenti:

Intervallo di peso in kilogrammi (kg)	Dose di Nintedanib in milligrammi (mg)
13,5 - 22,9 kg	50 mg (due capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno
23,0 - 33,4 kg	75 mg (tre capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno
33,5 - 57,4 kg	100 mg (una capsula da 100 mg o quattro capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno
≥ 57,5 kg	150 mg (una capsula da 150 mg oppure sei capsule da 25 mg [#]) due volte al giorno

[#]Nintedanib Viatris è disponibile solo in capsule molli da 100 mg e 150 mg. Pertanto, non è possibile somministrare Nintedanib Viatris a pazienti pediatriche che necessitano di una dose inferiore a quella completa di 100 mg. Se è necessaria una dose alternativa, si devono utilizzare altri prodotti a base di nintedanib che offrono tale opzione.

Se prende più Nintedanib Viatris di quanto deve

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Nintedanib Viatris

Non prenda due capsule nello stesso momento se ha dimenticato di prendere la dose precedente.

Prenda la dose successiva di Nintedanib Viatris all'orario successivo previsto, come programmato e raccomandato dal medico o dal farmacista.

Se interrompe il trattamento con Nintedanib Viatris

Non interrompa il trattamento con Nintedanib Viatris 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 Viatris:

Diarrea (molto comune, può riguardare più di 1 persona 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 riguardare più di 1 persona su 10)

- Sensazione di malessere (nausea)
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Vomito
- Mancanza di appetito
- Perdita di peso
- Sanguinamenti
- Eruzione cutanea
- Mal di testa (cefalea)

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- Pancreatite
- Infiammazione dell'intestino crasso
- Gravi problemi al fegato
- Conta piastrinica bassa (trombocitopenia)
- Pressione del sangue 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 riguardare più di 1 persona su 10)

- Sensazione di malessere (nausea)
- Vomito
- Mancanza di appetito
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Perdita di peso
- Pressione del sangue elevata (ipertensione)
- Sanguinamenti
- Gravi problemi al fegato
- Eruzione cutanea
- Mal di testa (cefalea)

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona 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 riguardare più di 1 persona su 10)

- Sensazione di malessere (nausea)
- Vomito
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Sanguinamenti
- Pressione del sangue elevata (ipertensione)
- Perdita di appetito
- Perdita di peso
- Mal di testa (cefalea)

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione dell'intestino crasso
- Gravi problemi 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)

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

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili agli effetti indesiderati nei pazienti adulti.

Si rivolga al medico se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato.

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 Viatris

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 e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se noti 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. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nintedanib Viatris

- Il principio attivo è nintedanib.
Ogni capsula molle di Nintedanib Viatris da 100 mg contiene nintedanib esilato equivalente a 100 mg di nintedanib.
Ogni capsula molle di Nintedanib Viatris da 150 mg contiene nintedanib esilato equivalente a 150 mg di nintedanib.
- Gli altri componenti sono:
- Contenuto della capsula: trigliceridi a catena media, lauroil macrogliceridi e lecitina di soia (E322).
- Involucro della capsula: gelatina, glicerolo (E422), titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172) e ferro ossido giallo (E172).
- Stampa impressa di colore nero: gomma lacca, ferro ossido nero (E172), idrossido di ammonio e glicole propilenico (E1520).

Descrizione dell'aspetto di Nintedanib Viatris e contenuto della confezione

Nintedanib Viatris 100 mg capsule molli sono capsule color pesca, opache, oblunghe, di gelatina molle, con impresso "JF1" e dimensioni di circa 16 mm x 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg capsule molli sono capsule molli di gelatina di colore marrone, opache, oblunghe, con impresso "JF2" e dimensioni di circa 18 mm x 7 mm.

Nintedanib Viatris è disponibile in blister divisibili per dose unitaria contenenti 30 x 1 o 60 x 1 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLINO
Irlanda

Produttore

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Germania

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komárom
2900, Ungheria

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: +32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 0000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

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, <https://www.ema.europa.eu>.