

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nintedanib Viatris 100 mg cápsulas moles
Nintedanib Viatris 150 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nintedanib Viatris 100 mg cápsulas moles

Cada cápsula mole contém esilato de nintedanib equivalente a 100 mg de nintedanib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula mole de 100 mg contém 1,2 mg de lecitina de soja.

Nintedanib Viatris 150 mg cápsulas moles

Cada cápsula mole contém esilato de nintedanib equivalente a 150 mg de nintedanib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula mole de 150 mg contém 1,8 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole (cápsula).

Nintedanib Viatris 100 mg cápsulas moles

As cápsulas moles de Nintedanib Viatris 100 mg são cápsulas de cor de pêssego, opacas, oblongas, de gelatina mole, marcadas com “JF1”, e com aproximadamente 16 mm x 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg cápsulas moles

As cápsulas moles de Nintedanib Viatris 150 mg são cápsulas de cor castanha, opacas, oblongas, de gelatina mole, marcadas com “JF2”, e com aproximadamente 18 mm x 7 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nintedanib Viatris é indicado para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) em adultos.

Nintedanib Viatris também é indicado para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo em adultos (ver secção 5.1).

Nintedanib Viatris é indicado para o tratamento de doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes progressivas clinicamente significativas em crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos de idade (ver secções 4.2 e 5.1).

Nintedanib Viatris é indicado para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES) em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos: o tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência na gestão de doenças para as quais nintedanib está aprovado.

Doentes pediátricos: o tratamento só deve ser iniciado após o envolvimento de uma equipa multidisciplinar (médicos, radiologistas, patologistas) com experiência no diagnóstico e tratamento de doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes.

Posologia

Adultos

- *Fibrose pulmonar idiopática (FPI)*
- *Outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crónicas (DPIs) com um fenótipo progressivo*
- *Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES)*

A dose recomendada é de 150 mg de nintedanib, duas vezes por dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas. A dose de 100 mg duas vezes por dia está apenas recomendada para utilização em doentes que não toleram a dose de 150 mg duas vezes por dia.

Caso seja omitida uma dose, a administração deve ser retomada na próxima toma marcada, com a dose recomendada. Caso seja omitida uma dose, o doente não deverá tomar uma dose adicional. Não deve ser excedida a dose diária máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de dose

Para além do tratamento sintomático, se aplicável, o controlo das reações adversas a nintedanib (ver secções 4.4 e 4.8) pode incluir a redução da dose e a sua interrupção temporária até que a reação adversa específica se tenha resolvido até níveis que permitam a continuação da terapêutica. O tratamento com nintedanib pode ser retomado com uma dose completa (150 mg, duas vezes por dia, em doentes adultos) ou com uma dose reduzida (100 mg, duas vezes por dia, em doentes adultos). Se um doente adulto não tolerar 100 mg duas vezes por dia, o tratamento com nintedanib deverá ser descontinuado.

Se houver persistência de diarreia, náuseas e/ou vómitos apesar de terem sido implementados os cuidados de suporte apropriados (incluindo terapêutica antiemética), poderá ser necessário reduzir a dose ou interromper o tratamento. O tratamento poderá ser retomado com uma dose reduzida (100 mg duas vezes por dia, em doentes adultos) ou com a dose completa (150 mg duas vezes por dia, em doentes adultos). Em caso de persistência de diarreia, náuseas e/ou vómitos graves apesar do tratamento sintomático, deve descontinuar-se a terapêutica com nintedanib (ver secção 4.4).

Em caso de interrupções devido a aumentos da aspartato aminotransferase (AST) ou da alanina aminotransferase (ALT) $> 3 \times$ o limite superior do normal (LSN), o tratamento com nintedanib pode ser retomado com uma dose reduzida (100 mg, duas vezes por dia, em doentes adultos) mal as transaminases tenham regressado aos valores iniciais, podendo ser subsequentemente aumentada para a dose completa (150 mg, duas vezes por dia, em doentes adultos) (ver secções 4.4 e 4.8).

Para recomendações específicas de redução da dose para o controlo de reações adversas na população pediátrica, ver Tabela 1.

Crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos de idade

- *Tratamento de doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes progressivas clinicamente significativas*
- *Tratamento de doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES)*

O crescimento tem de ser monitorizado regularmente e recomenda-se a avaliação da alteração da placa de crescimento epifisária através de imagiologia óssea anual em doentes com epífises abertas. Deve considerar-se a interrupção do tratamento em doentes que desenvolvam sinais de comprometimento do crescimento ou alterações na placa de crescimento epifisária (ver secções 4.4 e 4.8).

O exame dentário oral tem de ser feito regularmente, pelo menos de 6 em 6 meses, até ao final do desenvolvimento da dentição (ver secções 4.4 e 4.8).

A dose recomendada de nintedanib para doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos baseia-se no peso do doente e é administrada duas vezes por dia, com um intervalo de aproximadamente 12 horas (ver Tabela 1). A dose deve ser ajustada de acordo com o peso à medida que o tratamento progride.

Tabela 1: Dose de nintedanib e recomendação de dose reduzida em miligramas (mg) por peso corporal em quilogramas (kg) para doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e 17 anos

Intervalo de peso	Dose de nintedanib	Dose reduzida* de nintedanib
13,5** – 22,9 kg	50 mg (duas cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia	25 mg [#] (uma cápsula de 25 mg [#]) duas vezes por dia
23,0 – 33,4 kg	75 mg (três cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia	50 mg (duas cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia
33,5 – 57,4 kg	100 mg (uma cápsula de 100 mg ou quatro cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia	75 mg (três cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia
57,5 kg e superior	150 mg (uma cápsula de 150 mg ou seis cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia	100 mg (uma cápsula de 100 mg ou quatro cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia
* A dose reduzida é recomendada em crianças e adolescentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) e para o tratamento das reações adversas na população pediátrica. Para mais informações sobre o tratamento de reações adversas medicamentosas, ver acima.		
** Peso inferior a 13,5 kg: O tratamento deve ser interrompido no caso de o doente registar uma redução do peso para menos de 13,5 kg.		

[#] Nintedanib Viatrix apenas está disponível em cápsulas moles de 100 mg e 150 mg. Deste modo, não é possível administrar Nintedanib Viatrix a doentes pediátricos que requerem menos de uma dose completa de 100 mg. Caso seja necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos de nintedanib que ofereçam essa opção.

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não foram observadas diferenças gerais de segurança e eficácia em doentes idosos. Não é necessário qualquer ajuste de dose *a priori* em doentes idosos. Os doentes com ≥ 75 anos poderão ter uma maior probabilidade de necessitar de uma redução da dose de modo a controlar os efeitos adversos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes adultos e pediátricos com compromisso renal ligeiro a moderado. A segurança, eficácia e farmacocinética de nintedanib não foram estudadas em doentes adultos e pediátricos com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Compromisso hepático

Em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A), a dose recomendada de nintedanib é de 100 mg, duas vezes por dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas. Em doentes pediátricos com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A), recomenda-se uma dose inicial reduzida (ver Tabela 1). Nos doentes adultos e pediátricos com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A), deve ponderar-se a interrupção temporária ou permanente do tratamento para controlo de reações adversas.

A segurança e eficácia de nintedanib não foram investigadas em doentes adultos e pediátricos com compromisso hepático classificado como Child Pugh B e C. Não é recomendado o tratamento com nintedanib em doentes adultos e pediátricos com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) e grave (Child Pugh C) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia do nintedanib não foram estudadas em doentes pediátricos com menos de 6 anos de idade. Por conseguinte, não se recomenda o tratamento com nintedanib em crianças com menos de 6 anos de idade. O nintedanib não foi estudado em doentes com um peso inferior a 13,5 kg, pelo que não é recomendado nesta população (ver secção 5.1).

Modo de administração

Nintedanib Viatris é para administração oral. As cápsulas de Nintedanib Viatris devem ser tomadas com alimentos, engolidas inteiras com água, e não devem ser mastigadas. A cápsula não deve ser aberta nem esmagada (ver secção 6.6). As cápsulas de Nintedanib Viatris podem ser tomadas com uma pequena quantidade (uma colher de chá) de alimentos moles, frios ou à temperatura ambiente, como puré de maçã ou pudim de chocolate, e têm de ser engolidas sem mastigar imediatamente para garantir que a cápsula permanece intacta.

4.3 Contraindicações

- Gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao nintedanib, ao amendoim ou à soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Este medicamento contém lecitina de soja.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doenças gastrointestinais

Diarreia

Nos ensaios clínicos, a diarreia foi a reação adversa gastrointestinal mais frequente (ver secção 4.8). Na maioria dos doentes, a reação adversa manifestou-se com intensidade ligeira a moderada e ocorreu nos primeiros 3 meses de tratamento.

Foram notificados casos graves de diarreia que resultaram em desidratação e perturbações eletrolíticas no período pós-comercialização. Os doentes devem ser tratados aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos, p. ex. loperamida, e pode ser necessária uma redução da dose ou a interrupção do tratamento. O tratamento com Nintedanib Viatris pode ser retomado com uma dose reduzida ou com uma dose completa (ver secção 4.2). Em caso de diarreia grave e persistente apesar do tratamento sintomático, deverá descontinuar-se a terapêutica com nintedanib.

Náuseas e vômitos

Náuseas e vômitos foram reações adversas gastrointestinais frequentemente notificadas (ver secção 4.8). Na maioria dos doentes com náuseas e vômitos, o acontecimento foi de intensidade ligeira a moderada. Em ensaios clínicos, as náuseas levaram à descontinuação de nintedanib em até 2,1 % dos doentes e os vômitos levaram à descontinuação de nintedanib em até 1,4 % dos doentes.

Caso os sintomas persistam apesar de medidas de suporte adequadas (incluindo terapêutica antiemética), poderá ser necessária a redução da dose ou interrupção do tratamento. O tratamento pode ser retomado com uma dose reduzida ou com uma dose completa (ver secção 4.2 Ajustes de dose). Em caso de sintomas graves e persistentes, deverá descontinuar-se a terapêutica com nintedanib.

Função hepática

A segurança e eficácia de nintedanib não foram estudadas em doentes com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) ou grave (Child Pugh C). Por esta razão, o tratamento com nintedanib não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.2). Com base no aumento da exposição, o risco de reações adversas pode ser superior em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A). Os doentes adultos com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) devem ser tratados com uma dose reduzida de nintedanib (ver secções 4.2 e 5.2).

Foram observados casos de lesão hepática induzida por fármacos com o tratamento com nintedanib, incluindo lesão hepática grave com um desfecho fatal. A maioria dos acontecimentos hepáticos ocorrem nos primeiros três meses de tratamento. Por conseguinte, os níveis de transaminases hepáticas e da bilirrubina devem ser avaliados antes do início do tratamento e durante o primeiro mês de tratamento com nintedanib. Os doentes devem então ser monitorizados em intervalos regulares durante os dois meses subsequentes de tratamento, e periodicamente daí em diante (p. ex., em cada consulta do doente) ou conforme clinicamente indicado.

Os aumentos das enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatase alcalina (FA) no sangue, gama-glutamiltransferase (GGT), ver secção 4.8) e da bilirrubina foram reversíveis com a redução ou interrupção da dose, na maioria dos casos. Caso se verifiquem aumentos das transaminases (AST ou ALT) $> 3 \times$ LSN, recomenda-se a redução da dose ou a interrupção da terapêutica com nintedanib e o doente deverá ser monitorizado atentamente. Quando as transaminases tiverem regressado aos valores iniciais, o tratamento com nintedanib pode ser retomado com uma dose completa ou reintroduzido com uma dose reduzida que pode subsequentemente ser aumentada para a dose completa (ver secção 4.2 Ajustes de dose). Se qualquer aumento nas análises ao fígado estiver associado a sinais clínicos ou sintomas de lesões hepáticas, p. ex. icterícia, o tratamento com nintedanib deve ser permanentemente interrompido. Devem ser investigadas causas alternativas para o aumento das enzimas hepáticas.

Os doentes adultos com baixo peso corporal (< 65 kg), asiáticos e do sexo feminino apresentam um maior risco de elevação das enzimas hepáticas. A exposição ao nintedanib aumentou linearmente com a idade do doente, o que pode resultar também num risco acrescido de desenvolver aumentos das enzimas hepáticas (ver secção 5.2). É recomendada a monitorização rigorosa dos doentes com estes fatores de risco.

Função renal

Foram notificados casos de compromisso/insuficiência renal, alguns com desfecho fatal, com a utilização de nintedanib (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados durante a terapêutica com nintedanib, prestando especial atenção aos doentes que apresentam fatores de risco para compromisso/insuficiência renal. No caso de compromisso/insuficiência renal, deve considerar-se o ajuste da terapêutica (ver secção 4.2).

Hemorragia

A inibição do recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia.

Os doentes com risco conhecido de hemorragias, incluindo os doentes com predisposição hereditária para hemorragias, ou doentes a receber uma dose completa de tratamento anticoagulante não foram incluídos nos ensaios clínicos. Foram notificados acontecimentos de hemorragia grave e não grave, alguns dos quais fatais, no período pós-comercialização (incluindo doentes com ou sem terapêutica anticoagulante ou outros medicamentos que pudessem causar hemorragia). Dessa forma, esses doentes apenas devem ser tratados com nintedanib se o benefício esperado se sobrepuser ao risco potencial.

Acontecimentos tromboembólicos arteriais

Os doentes com um historial recente de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral foram excluídos dos ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos com doentes adultos, os acontecimentos tromboembólicos arteriais foram pouco frequentemente notificados (nintedanib 2,5 % *versus* placebo 0,7 % nos INPULSIS; nintedanib 0,9 % *versus* placebo 0,9 % no INBUILD; nintedanib 0,7 % *versus* placebo 0,7 % no SENSCIS). Nos ensaios INPULSIS, uma percentagem mais elevada de doentes sofreu enfartes do miocárdio no grupo do nintedanib (1,6 %) em comparação com o grupo do placebo (0,5 %), enquanto as reações adversas que refletem doença cardíaca isquémica estavam equilibradas entre os grupos do nintedanib e do placebo. No ensaio INBUILD, o enfarte do miocárdio foi observado com uma baixa frequência: nintedanib 0,9 % *versus* placebo 0,9 %. No ensaio SENSCIS, o enfarte do miocárdio foi observado com pouca frequência no grupo do placebo (0,7 %) e não foi observado no grupo do nintedanib.

Deve ser tida precaução no tratamento de doentes com um risco cardiovascular aumentado, incluindo doença coronária conhecida. Deverá ser considerada a interrupção do tratamento nos doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia aguda do miocárdio.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com nintedanib.

Tromboembolismo venoso

Nos ensaios clínicos, não foi observado qualquer risco aumentado de tromboembolismo venoso nos doentes tratados com nintedanib. Devido ao mecanismo de ação do nintedanib, os doentes podem correr um risco aumentado de acontecimentos tromboembólicos.

Perfurações gastrointestinais e colite isquémica

Nos ensaios clínicos com doentes adultos, a frequência de doentes com perfuração foi de até 0,3 % nos dois grupos de tratamento. Devido ao mecanismo de ação do nintedanib, os doentes podem correr um risco aumentado de sofrerem perfuração gastrointestinal. Foram notificados casos de perfurações gastrointestinais e casos de colite isquémica, alguns dos quais foram fatais, no período pós-comercialização. Deve ser tida especial precaução no tratamento de doentes com cirurgias abdominais anteriores, história prévia de úlcera péptica, doença diverticular ou administração concomitante de corticosteroides ou AINEs. Nintedanib deve apenas ser iniciado pelo menos 4 semanas após cirurgias abdominais. A terapêutica com nintedanib deve ser descontinuada permanentemente nos doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal ou colite isquémica. Exceionalmente, nintedanib pode ser reintroduzido após a resolução completa da colite isquémica e uma avaliação cuidadosa da afeção do doente e de outros fatores de risco.

Proteinúria no intervalo nefrótico e microangiopatia trombótica

No período pós-comercialização, foram notificados muito poucos casos de proteinúria no intervalo nefrótico, com ou sem compromisso da função renal. Os resultados histológicos em casos individuais foram consistentes com microangiopatia glomerular, com ou sem trombos renais. Foi observada reversão dos sintomas após a descontinuação de nintedanib, com proteinúria residual em alguns casos. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de síndrome nefrótica.

Os inibidores da via do VEGF foram associados a microangiopatia trombótica (MAT), incluindo muito poucos casos com o nintedanib. Se ocorrerem achados laboratoriais ou clínicos associados a

MAT em doentes que estejam a receber nintedanib, o tratamento com nintedanib deve ser descontinuado e deve proceder-se a uma avaliação minuciosa da MAT.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Alguns casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram notificados no período pós-comercialização. A PRES é uma doença neurológica (confirmada por imagiologia por ressonância magnética) que se pode apresentar com cefaleias, hipertensão, perturbações visuais, convulsões, letargia, confusão e outras perturbações visuais e neurológicas e pode ser fatal. A PRES tem sido comunicada com outros inibidores do VEGF. Se houver suspeita de PRES, o tratamento com nintedanib tem de ser descontinuado. Desconhece-se a reiniciação da terapêutica com nintedanib em doentes que já tenham tido PRES, pelo que a reiniciação deve estar sujeita à recomendação do médico.

Hipertensão

A administração de nintedanib pode aumentar a tensão arterial. A tensão arterial sistémica deve ser medida periodicamente de acordo com a orientação clínica.

Hipertensão pulmonar

Os dados sobre a utilização de nintedanib em doentes com hipertensão pulmonar são limitados. Os doentes com hipertensão pulmonar significativa (índice cardíaco ≤ 2 l/min/m², ou epoprostenol/treprostinil parentérico, ou com insuficiência cardíaca direita significativa) foram excluídos dos ensaios INBUILD e SENSICIS.

Nintedanib não deve ser utilizado em doentes com hipertensão pulmonar grave. Recomenda-se uma monitorização rigorosa em doentes com hipertensão pulmonar ligeira a moderada.

Complicações com a cicatrização de feridas

Não foi observado nos ensaios clínicos um aumento da frequência de situações de cicatrização comprometida de feridas. Com base no mecanismo de ação, o nintedanib pode comprometer a cicatrização de feridas. Não foram realizados estudos para investigar o efeito de nintedanib sobre a cicatrização de feridas. Assim, o tratamento com nintedanib deverá apenas ser iniciado ou – em caso de interrupção perioperatória – retomado com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

Administração concomitante com pirfenidona

Num estudo de farmacocinética dedicado, investigou-se o tratamento concomitante do nintedanib com pirfenidona em doentes com FPI. Com base nestes resultados, não existe evidência de uma interação medicamentosa farmacocinética relevante entre o nintedanib e a pirfenidona quando administrados em associação (ver secção 5.2). Dada a similaridade dos perfis de segurança para ambos os medicamentos, é possível que ocorram reações adversas aditivas incluindo acontecimentos adversos gastrointestinais e hepáticos. A relação benefício-risco do tratamento concomitante com pirfenidona não está estabelecida.

Efeito sobre o intervalo QT

Não foi observado prolongamento do intervalo QT para o nintedanib nos ensaios clínicos (secção 5.1). Uma vez que outros inibidores da tirosina quinase são conhecidos por exercerem um efeito sobre o intervalo QT, deve ser tida especial precaução quando nintedanib é administrado a doentes que podem desenvolver prolongamento do intervalo QTc.

Reação alérgica

Nintedanib Viatris contém lecitina de soja. Sabe-se que os produtos alimentares à base de soja podem causar reações alérgicas, incluindo anafilaxia grave em pessoas com alergia à soja (ver secção 4.3). Os doentes com alergia conhecida à proteína de amendoim têm um risco acrescido de sofrer reações graves com preparados de soja.

População pediátrica

Os dados sobre a utilização de nintedanib em doentes pediátricos estão limitados a um pequeno subconjunto de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes (ver secção 5.1). Este subconjunto não abrange todas as etiologias associadas à doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva em doentes pediátricos.

Existe uma maior incerteza relativamente à magnitude do benefício do tratamento em doentes pediátricos do que em adultos.

As precauções acima indicadas para os doentes adultos têm de ser seguidas para os doentes pediátricos.

Para recomendações específicas de redução da dose na população pediátrica, ver Tabela 1.

As particularidades para a população pediátrica são descritas a seguir:

Desenvolvimento e crescimento dos ossos

Foram observadas alterações reversíveis da placa de crescimento epifisária em estudos pré-clínicos (ver secção 5.3). No ensaio clínico pediátrico, não foram observadas reduções significativas na taxa de crescimento enquanto recebiam nintedanib. Contudo, não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em doentes pediátricos.

O crescimento tem de ser monitorizado regularmente e recomenda-se a avaliação da alteração da placa de crescimento epifisária através de imagiologia óssea anual em doentes com epífises abertas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que desenvolvam sinais de alteração do crescimento ou alterações na placa de crescimento epifisária.

Perturbações do desenvolvimento dos dentes

Foram observadas perturbações do desenvolvimento dos dentes em estudos pré-clínicos (ver secção 5.3). No ensaio clínico pediátrico, o risco de perturbações do desenvolvimento dentário não foi confirmado.

Como medida de precaução, o exame dentário oral tem de ser realizado regularmente, pelo menos, a cada 6 meses, até ao final do desenvolvimento da dentição.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Glicoproteína-P (gp-P)

Nintedanib é um substrato da gp-P (ver secção 5.2). A administração concomitante com o inibidor potente da gp-P, cetoconazol, aumentou a exposição ao nintedanib 1,61 vezes, com base na AUC, e 1,83 vezes, com base na C_{max} , num estudo focado na interação medicamentosa. Num estudo de interação medicamentosa com o indutor potente da gp-P, rifampicina, a exposição ao nintedanib diminuiu para 50,3 %, com base na AUC, e para 60,3 %, com base na C_{max} , após a administração concomitante de rifampicina, quando comparada com a administração de nintedanib isoladamente. Se administrados concomitantemente com nintedanib, os inibidores potentes da gp-P (p. ex., cetoconazol, eritromicina ou ciclosporina) podem aumentar a exposição ao nintedanib. Nestes casos, os doentes devem ser rigorosamente monitorizados de modo a ser avaliada a tolerância ao nintedanib. O controlo

das reações adversas pode requerer a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapêutica com nintedanib (ver secção 4.2).

Os indutores potentes da gp-P (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João (hipericão)) podem diminuir a exposição ao nintedanib. Deverá ser considerada a seleção de um medicamento concomitante alternativo com potencial mínimo ou inexistente de indução da gp-P.

Enzimas do citocromo (CYP)

Apenas uma pequena parte da biotransformação do nintedanib é feita através das vias do CYP. O nintedanib e os seus metabolitos, a fração ácida livre BIBF 1202 e o seu glucoronido BIBF 1202-glucoronido, não inibiram ou induziram as enzimas do CYP em estudos pré-clínicos (ver secção 5.2). Assim, a probabilidade de interações medicamentosas com o nintedanib tendo como base o metabolismo do CYP é considerada baixa.

Administração concomitante com outros medicamentos

A administração concomitante de nintedanib com contraceptivos hormonais orais não alterou de forma relevante a farmacocinética dos contraceptivos hormonais orais (ver secção 5.2).

A administração concomitante de nintedanib com bosentano não alterou a farmacocinética do nintedanib (ver secção 5.2).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

Nintedanib pode causar danos fetais no ser humano (ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com nintedanib e a utilizarem métodos contraceptivos altamente eficazes no início, durante o tratamento e pelo menos 3 meses depois da última dose de nintedanib. Nintedanib não afeta de forma relevante a exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel (ver secção 5.2). A eficácia dos contraceptivos hormonais orais pode ser comprometida por vômitos e/ou diarreia ou outras situações que possam afetar a absorção. As mulheres que estejam a tomar contraceptivos hormonais orais e que apresentem estas condições devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo alternativo que seja altamente eficaz.

Gravidez

Não existem informações acerca da utilização de nintedanib em mulheres grávidas, embora estudos pré-clínicos em animais tenham demonstrado toxicidade reprodutiva para esta substância ativa (ver secção 5.3). Uma vez que nintedanib também poderá causar danos fetais no ser humano, não deve ser utilizado durante a gravidez (ver secção 4.3), sendo necessário efetuar testes de gravidez antes do tratamento com nintedanib e durante o tratamento, conforme apropriado.

As doentes devem ser aconselhadas a notificar o seu médico ou farmacêutico caso engravidem durante o tratamento com nintedanib.

Caso a doente engravide enquanto estiver a receber nintedanib, o tratamento tem de ser descontinuado e a doente deve ser informada do potencial perigo para o feto.

Amamentação

Não existe informação sobre a excreção de nintedanib e dos seus metabolitos no leite humano. Estudos pré-clínicos demonstraram que pequenas quantidades de nintedanib e dos seus metabolitos ($\leq 0,5\%$ da dose administrada) foram secretadas para o leite de ratos-fêmea lactantes. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com nintedanib.

Fertilidade

Com base em investigações pré-clínicas, não existem evidências de compromisso da fertilidade masculina (ver secção 5.3). A partir de estudos de toxicidade subcrónica e crónica, não há quaisquer evidências de compromisso da fertilidade feminina em ratos a um nível de exposição sistémica comparável com o da dose máxima recomendada para o ser humano (DMRH) de 150 mg, duas vezes ao dia (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de nintedanib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a serem cautelosos quando conduzirem veículos ou utilizarem máquinas durante o tratamento com nintedanib.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização, as reações adversas mais frequentemente notificadas associadas ao uso de nintedanib incluíram diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal, apetite diminuído, diminuição de peso e aumentos das enzimas hepáticas. Para saber como controlar determinadas reações adversas, consulte a secção 4.4.

Tabela de reações adversas

A Tabela 2 apresenta um resumo das reações adversas medicamentosas (RAM) por Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA e por categoria de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Resumo das RAMs por categoria de frequência

Classes de sistemas de órgãos termo preferido	Frequência		
	Fibrose pulmonar idiopática	Outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo	Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Trombocitopenia	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Diminuição de peso	Frequente	Frequente	Frequente
Apetite diminuído	Frequente	Muito frequente	Frequente
Desidratação	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleia	Frequente	Frequente	Frequente
Síndrome de encefalopatia posterior reversível	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida

Frequência			
Classes de sistemas de órgãos termo preferido	Fibrose pulmonar idiopática	Outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo	Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica
Cardiopatias			
Enfarte do miocárdio	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Vasculopatias			
Hemorragia (ver secção 4.4)	Frequente	Frequente	Frequente
Hipertensão	Pouco frequente	Frequente	Frequente
Aneurismas e dissecções das artérias	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Náuseas	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Dor abdominal	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Vómitos	Frequente	Muito frequente	Muito frequente
Pancreatite	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Colite	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
Afeções hepatobiliares			
Lesão hepática induzida por fármacos	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente
Enzimas hepáticas aumentadas	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Alanina aminotransferase (ALT) aumentada	Frequente	Muito frequente	Frequente
Aspartato aminotransferase (AST) aumentada	Frequente	Frequente	Frequente
Gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada	Frequente	Frequente	Frequente
Hiperbilirrubinemia	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Fosfatase alcalina (FA) no sangue aumentada	Pouco frequente	Frequente	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea	Frequente	Frequente	Pouco frequente
Prurido	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
Alopecia	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Doenças renais e urinárias			
Insuficiência renal (ver secção 4.4)	Desconhecida	Desconhecida	Pouco frequente
Proteinúria	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida

Descrição de determinadas reações adversas

Diarreia

Nos ensaios clínicos (ver secção 5.1), a diarreia foi o acontecimento gastrointestinal notificado com maior frequência. Na maioria dos doentes, o acontecimento foi de intensidade ligeira a moderada. Mais de dois terços dos doentes que sofreram diarreia notificaram o seu início já durante os primeiros três meses de tratamento. Na maioria dos doentes, os acontecimentos foram controlados por terapêutica antidiarreica, redução de dose ou interrupção do tratamento (ver secção 4.4). A Tabela 3 apresenta uma descrição geral dos acontecimentos de diarreia notificados nos ensaios clínicos:

Tabela 3: Diarreia em ensaios clínicos ao longo de 52 semanas

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Diarreia	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Diarreia grave	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarreia conducente à redução da dose de nintedanib	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarreia conducente à descontinuação de nintedanib	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Aumento das enzimas hepáticas

Nos ensaios INPULSIS, foram notificados aumentos das enzimas hepáticas em 13,6 % *versus* 2,6 % dos doentes tratados com nintedanib e placebo, respetivamente. No ensaio INBUILD, foram notificados aumentos das enzimas hepáticas em 22,6 % *versus* 5,7 % dos doentes tratados com nintedanib e placebo, respetivamente. No ensaio SENSCIS, foram notificados aumentos das enzimas hepáticas em 13,2 % *versus* 3,1 % dos doentes tratados com nintedanib e placebo, respetivamente. Os aumentos das enzimas hepáticas foram reversíveis e não associados a doença hepática clinicamente evidente.

Para obter mais informação acerca de populações especiais, medidas recomendadas e ajustes posológicos em caso de diarreia e aumento das enzimas hepáticas, consulte também as secções 4.4 e 4.2, respetivamente.

Hemorragia

Em ensaios clínicos, a frequência de doentes que tiveram hemorragia foi ligeiramente superior em doentes tratados com nintedanib ou comparável entre os braços de tratamento (nintedanib 10,3 % *versus* placebo 7,8 % nos INPULSIS; nintedanib 11,1 % *versus* placebo 12,7 % no INBUILD; nintedanib 11,1 % *versus* placebo 8,3 % no SENSCIS). A epistaxe sem gravidade foi o acontecimento hemorrágico mais frequentemente notificado. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos graves com uma frequência baixa nos 2 grupos de tratamento (nintedanib 1,3 % *versus* placebo 1,4 % nos INPULSIS; nintedanib 0,9 % *versus* placebo 1,5 % no INBUILD; nintedanib 1,4 % *versus* placebo 0,7 % no SENSCIS).

Os acontecimentos hemorrágicos pós-comercialização incluem, entre outros, os sistemas de órgãos gastrointestinal, respiratório e nervoso central, sendo os mais frequentes os gastrointestinais (ver secção 4.4).

Proteinúria

Em ensaios clínicos, a frequência de doentes que tiveram proteinúria foi baixa e comparável entre os braços de tratamento (nintedanib 0,8 % *versus* placebo 0,5 % nos INPULSIS; nintedanib 1,5 % *versus* placebo 1,8 % no INBUILD; nintedanib 1,0 % *versus* placebo 0,0 % no SENSCIS). A síndrome nefrótica não foi notificada nos ensaios clínicos. No período pós-comercialização, foram notificados muito poucos casos de proteinúria no intervalo nefrótico, com ou sem compromisso da função renal. Os resultados histológicos em casos individuais foram consistentes com microangiopatia glomerular, com ou sem trombos renais. Foi observada reversão dos sintomas após a descontinuação de nintedanib, com proteinúria residual em alguns casos. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de síndrome nefrótica (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os dados de segurança sobre o nintedanib em doentes pediátricos são limitados.

Foram tratados no total 39 doentes com idades compreendidas entre os 6 e 17 anos, num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 24 semanas de duração, seguido de um tratamento sem ocultação com nintedanib, de duração variável (ver secção 5.1). De forma consistente com o perfil de segurança observado em doentes adultos com FPI, outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo e DPI-ES, as reações adversas mais frequentemente notificadas com o nintedanib durante o período controlado por placebo foram diarreia (38,5 %), vómitos (26,9 %), náuseas (19,2 %), dores abdominais (19,2 %) e cefaleias (11,5 %).

As afeções hepatobiliares notificadas com o nintedanib durante o período controlado por placebo foram lesão hepática (3,8 %) e um aumento nas provas da função hepática (3,8 %). Devido ao facto de os dados serem limitados, não se sabe ao certo se o risco de lesão hepática induzida pelo fármaco é semelhante nas crianças em comparação com os adultos (ver secção 4.4).

Com base em dados pré-clínicos, monitorizou-se o desenvolvimento ósseo, do crescimento e dos dentes no ensaio clínico pediátrico como riscos potenciais (ver secções 4.2, 4.4 e 5.3).

A percentagem de doentes com achados patológicos de crescimento epifisário emergentes do tratamento, que foi semelhante entre os grupos de tratamento na semana 24 (7,7 % em ambos os grupos de tratamento). Até à semana 52, a percentagem de doentes com achados patológicos foi de 11,5 % com nintedanib/nintedanib e de 15,4 % com placebo/nintedanib.

A percentagem de doentes com achados patológicos emergentes do tratamento no exame dentário ou por imagiologia, que foi de 46,2 % no grupo do nintedanib e de 38,5 % no grupo do placebo até à semana 24. Até à semana 52, a percentagem de doentes com achados patológicos foi de 50,0 % com nintedanib/nintedanib e de 46,2 % com placebo/nintedanib.

Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em doentes pediátricos. Existem incertezas em relação ao potencial impacto sobre o crescimento, desenvolvimento dos dentes, puberdade e sobre o risco de lesão hepática.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas [através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto específico ou tratamento para a sobredosagem com nintedanib. Dois doentes no programa oncológico tiveram uma sobredosagem de um máximo de 600 mg, duas vezes por dia, até oito dias. As reações adversas observadas foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de nintedanib, ou seja, enzimas hepáticas aumentadas e sintomas gastrointestinais. Ambos os doentes recuperaram destas reações adversas. Nos ensaios INPULSIS, um doente foi inadvertidamente exposto a uma dose de 600 mg por dia durante um total de 21 dias. Ocorreu um acontecimento adverso não grave (nasofaringite) o qual foi resolvido durante o período de dose incorreta, sem aparecimento de outros acontecimentos notificados. Em caso de sobredosagem, o tratamento deve ser interrompido e devem ser iniciadas medidas gerais de suporte, conforme for apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EX09

Mecanismo de ação

Nintedanib é uma pequena molécula inibidora da tirosina cinase, incluindo os recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β , o recetor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) 1-3 e o recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Para além disso, o nintedanib inibe as cinases Lck (proteína tirosina cinase específica dos linfócitos), Lyn (proteína tirosina cinase lyn), Src (proteína tirosina cinase proto-oncogene src) e CSF1R (recetor do fator estimulante de colónias 1). O nintedanib liga-se competitivamente ao local de ligação da adenosina trifosfato (ATP) nestas cinases e bloqueia as cascatas de sinalização intracelular, que demonstraram estar envolvidas na patogénese da remodelação do tecido fibrótico na doença pulmonar intersticial.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos *in vitro* com células humanas, o nintedanib demonstrou inibir processos que se pensa estarem envolvidos no início da patogénese fibrótica, a libertação de mediadores pró-fibróticos de monócitos do sangue periférico e a polarização de macrófagos para macrófagos alternativamente ativados. O nintedanib demonstrou inibir processos essenciais na fibrose dos órgãos, a proliferação e migração de fibroblastos e a transformação no fenótipo de miofibroblasto ativo e a secreção da matriz extracelular. Em estudos com animais de diversos modelos de FPI, ES/DPI-ES, DPI associada a artrite reumatoide (DPI-AR) e fibrose de outros órgãos, o nintedanib demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios e efeitos antifibróticos nos pulmões, pele, coração, rins e fígado. O nintedanib também demonstrou ter atividade vascular. Reduziu a apoptose celular no endotélio microvascular dérmico e atenuou a remodelação vascular pulmonar ao diminuir a proliferação de células do músculo liso vascular, a espessura da parede dos vasos pulmonares e a percentagem de vasos pulmonares ocluídos.

Eficácia e segurança clínicas

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

A eficácia clínica de nintedanib foi estudada em doentes com FPI em dois estudos de Fase III, aleatorizados, de dupla ocultação, controlados com placebo e de desenho idêntico (INPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS-2 (1199.34)). Os doentes com Capacidade Vital Forçada (CVF) basal < 50 % do previsto ou capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}, corrigida para hemoglobina) < 30 % do previsto no início do estudo foram excluídos dos ensaios. Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 3:2 para tratamento com nintedanib 150 mg ou placebo, duas vezes por dia, durante 52 semanas.

O objetivo de avaliação primário consistiu na diminuição da taxa anual da capacidade vital forçada (CVF). Os objetivos secundários chave foram as alterações desde o valor inicial na classificação total do Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) às 52 semanas e o tempo decorrido até à primeira exacerbação aguda da FPI.

Taxa anual de diminuição da CVF

A taxa anual de diminuição da CVF (em ml) foi significativamente reduzida em doentes que receberam nintedanib quando comparada com os doentes que receberam placebo. O efeito do tratamento foi consistente em ambos os estudos. Ver Tabela 4 para resultados individuais e coletivos dos estudos.

Tabela 4: Taxa anual de diminuição da CVF (ml) nos ensaios INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados – conjunto tratado

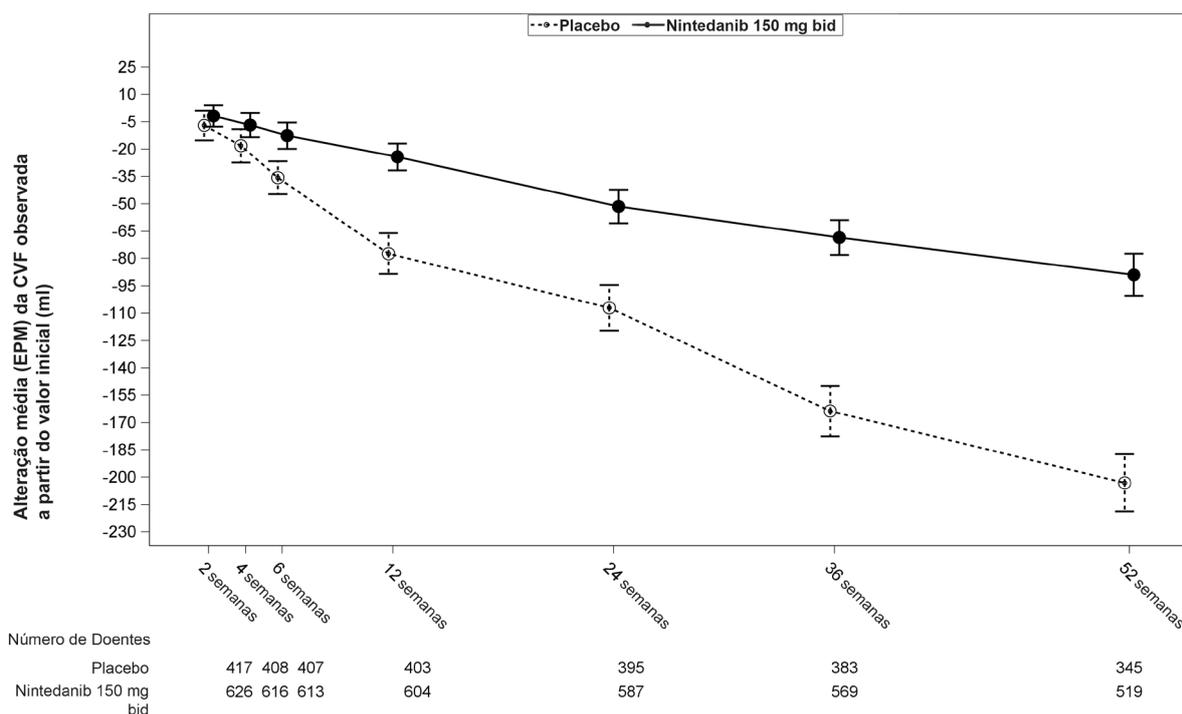
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	204	309	219	329	423	638
Taxa ¹ (EP) de diminuição ao longo de 52 semanas	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Comparação vs. placebo						
Diferença ¹		125,3		93,7		109,9
IC 95 %		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
valor-p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

¹ Estimada com base num modelo de regressão de coeficiente aleatório
IC: intervalo de confiança

Na análise de sensibilidade que assumiu que, para os doentes com dados perdidos à semana 52, a diminuição da CVF após o último valor observado seria a mesma que nos doentes tratados com placebo, a diferença ajustada na taxa anual de diminuição entre nintedanib e placebo foi de 113,9 ml/ano (IC 95 % 69,2; 158,5) no INPULSIS-1 e de 83,3 ml/ano (IC 95 % 37,6; 129,0) no INPULSIS-2.

Veja a Figura 1 para a evolução da variação a partir do valor inicial ao longo do tempo em ambos os grupos de tratamento, com base na análise combinada dos estudos INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Figura 1: Variação média (EPM) da CVF observada a partir do valor inicial (ml) ao longo do tempo, estudos INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados



bid = duas vezes por dia

Análise das respostas da CVF

Em ambos os ensaios INPULSIS, a proporção de respostas da CVF que, por definição, corresponde aos doentes com uma diminuição absoluta na % CVF prevista igual ou inferior a 5 % (um limiar indicativo do aumento do risco de mortalidade na FPI) foi significativamente maior no grupo nintedanib quando comparado com o placebo. Foram observados resultados semelhantes em análises utilizando um limiar conservador de 10 %. Ver Tabela 5 para resultados individuais e agrupados dos estudos.

Tabela 5: Proporção de respostas da CVF às 52 semanas, nos estudos INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados – conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	204	309	219	329	423	638
Limiar de 5 %						
Número (%) de respostas da CVF ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparação vs. placebo						
Odds ratio		1,85		1,79		1,84
IC 95 %		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
valor-p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
Limiar de 10 %						
Número (%) de respostas da CVF ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparação vs. placebo						
Odds ratio		1,91		1,29		1,58
IC 95 %		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
valor-p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Doentes com resposta são aqueles sem qualquer diminuição absoluta superior a 5 % ou superior a 10 % na % CVF prevista, dependendo do limiar e de uma avaliação da CVF às 52 semanas.

² Baseado numa regressão logística.

Tempo até à progressão (redução absoluta da % CVF prevista \geq 10 % ou óbito)

Em ambos os ensaios INPULSIS, o risco de progressão foi reduzido de forma estatisticamente significativa nos doentes tratados com nintedanib quando comparado com o placebo. Na análise agrupada, a HR foi de 0,60, indicando uma redução de 40 % no risco de progressão para os doentes tratados com nintedanib quando comparado com o placebo.

Tabela 6: Frequência de doentes com redução absoluta da % CVF prevista \geq 10 % ou óbito após 52 semanas e tempo até à progressão nos ensaios INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados – conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
N.º de doentes em risco	204	309	219	329	423	638
Doentes com acontecimentos, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
Comparação vs. placebo ¹						
Valor-p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Taxa de risco ³		0,53		0,67		0,60
IC 95 %		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Com base em dados recolhidos até aos 372 dias (52 semanas + margem de 7 dias)

² Com base num teste *log-rank*.

³ Com base num modelo de regressão de Cox.

Variação a partir do valor inicial na pontuação total do SGRQ na semana 52

Na análise conjunta dos ensaios INPULSIS, os valores iniciais nas pontuações do SGRQ foram de 39,51 no grupo do nintedanib e de 39,58 no grupo do placebo. A variação média estimada na pontuação total do SGRQ a partir do valor inicial até à semana 52 foi menor no grupo nintedanib (3,53) do que no grupo placebo (4,96), com uma diferença entre os grupos de tratamento de -1,43 (IC 95 %: -3,09; 0,23; p = 0,0923). De uma forma geral, o efeito de nintedanib na qualidade de vida relacionada com a saúde tal como medida pela pontuação total do SGRQ é modesto, indicando um agravamento menor quando comparado com o placebo.

Tempo decorrido até à primeira exacerbação aguda de FPI

Na análise agrupada dos ensaios INPULSIS, foi observado um risco numericamente inferior da primeira exacerbação aguda em doentes a receberem nintedanib em comparação com o placebo. Ver Tabela 7 para resultados individuais e agrupados dos estudos.

Tabela 7: Frequência de doentes com exacerbações agudas da FPI ao longo de 52 semanas e tempo decorrido até à primeira análise de exacerbação com base em acontecimentos notificados pelo investigador nos ensaios INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados – conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
N.º de doentes em risco	204	309	219	329	423	638
Doentes com acontecimentos, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparação vs. placebo ¹						
valor-p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Taxa de risco ³		1,15		0,38		0,64
IC 95 %		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Com base em dados recolhidos até aos 372 dias (52 semanas + margem de 7 dias)

² Com base num teste *log-rank*.

³ Com base num modelo de regressão de Cox.

Numa análise de sensibilidade pré-especificada, a frequência dos doentes com pelo menos 1 exacerbação adjudicada ocorrida nas 52 semanas foi menor no grupo nintedanib (1,9 % dos doentes) do que no grupo placebo (5,7 % dos doentes). O tempo decorrido até à análise do evento da

exacerbação adjudicada através da utilização de dados agrupados resultou numa taxa de risco (HR) de 0,32 (IC 95 % 0,16; 0,65; p = 0,0010).

Análise da sobrevivência

Na análise agrupada pré-especificada dos dados de sobrevivência dos ensaios INPULSIS, a mortalidade global ao longo de 52 semanas foi menor no grupo nintedanib (5,5 % dos doentes) quando comparado com o grupo placebo (7,8 %). A análise do tempo decorrido até ao óbito resultou numa HR de 0,70 (IC 95 % 0,43; 1,12; p = 0,1399). Os resultados de todos os objetivos de avaliação de sobrevivência (tais como mortalidade durante o tratamento e mortalidade respiratória) demonstraram uma diferença numérica consistente a favor de nintedanib.

Tabela 8: Mortalidade global ao longo de 52 semanas nos ensaios INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados – conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
N.º de doentes em risco	204	309	219	329	423	638
Doentes com acontecimentos, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparação vs. placebo ¹						
Valor-p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Taxa de risco ³		0,63		0,74		0,70
IC 95 %		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Com base em dados recolhidos até aos 372 dias (52 semanas + margem de 7 dias)

² Com base num teste *log-rank*.

³ Com base num modelo de regressão de Cox.

Tratamento a longo prazo com nintedanib em doentes com FPI (INPULSIS-ON)

Um ensaio de extensão aberto com nintedanib incluiu 734 doentes com FPI. Os doentes que completaram o período de tratamento de 52 semanas num ensaio INPULSIS receberam tratamento com nintedanib sem ocultação no ensaio de extensão INPULSIS-ON. O tempo de exposição mediano em doentes tratados com nintedanib nos ensaios INPULSIS e INPULSIS-ON foi de 44,7 meses (intervalo de 11,9-68,3). Os objetivos de avaliação exploratórios da eficácia incluíram a taxa anual de declínio da CVF ao longo de 192 semanas, que foi de -135,1 (5,8) ml/ano em todos os doentes tratados, e foram consistentes com a taxa anual de declínio da CVF nos doentes tratados com nintedanib nos ensaios de fase III INPULSIS (-113,6 ml por ano). O perfil de acontecimentos adversos de nintedanib no INPULSIS-ON foi consistente com o perfil dos ensaios de fase III INPULSIS.

Doentes com FPI com compromisso da função pulmonar avançado (INSTAGE)

O INSTAGE foi um ensaio clínico multicêntrico, multinacional, prospetivo, aleatorizado, com dupla ocultação e grupos paralelos, em doentes com FPI com compromisso da função pulmonar avançado ($DL_{CO} \leq 35$ % do previsto) durante 24 semanas. Um total de 136 doentes foram tratados com nintedanib em monoterapia. O objetivo de avaliação primário demonstrou uma redução de -0,77 na pontuação total do Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) na semana 12, com base na variação média ajustada em relação ao valor basal. Uma comparação *post hoc* demonstrou que o declínio da CVF nestes doentes foi consistente com o declínio da CVF em doentes com doença menos avançada que foram tratados com nintedanib nos ensaios de fase III INPULSIS.

O perfil de segurança e tolerabilidade do nintedanib em doentes com FPI com compromisso da função pulmonar avançado foi consistente com o observado nos ensaios de fase III INPULSIS.

Dados adicionais do ensaio de fase IV INJOURNEY com nintedanib 150 mg duas vezes por dia associado a pirfenidona

Investigou-se o tratamento concomitante com nintedanib e pirfenidona num ensaio exploratório, aberto, aleatorizado com nintedanib 150 mg duas vezes por dia, associado a pirfenidona (titulada para 801 mg três vezes por dia) em comparação com nintedanib 150 mg duas vezes por dia, em monoterapia, em 105 doentes aleatorizados durante 12 semanas. O objetivo de avaliação primário foi a percentagem de doentes com acontecimentos adversos gastrointestinais desde o início do estudo até à semana 12. Os acontecimentos adversos gastrointestinais foram frequentes e consistentes com o perfil de segurança estabelecido para cada componente. Os acontecimentos adversos notificados com mais frequência foram diarreia, náuseas e vómitos em doentes tratados com pirfenidona associada ao nintedanib *versus* nintedanib em monoterapia, respetivamente.

As alterações absolutas médias (EP) de CVF desde o início do estudo até à semana 12 foram de -13,3 (17,4) ml em doentes tratados com nintedanib em associação com pirfenidona (n = 48) em comparação com -40,9 (31,4) ml em doentes tratados com nintedanib em monoterapia (n = 44).

Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo

A eficácia clínica de nintedanib foi estudada em doentes com outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo num ensaio de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (INBUILD). Os doentes com FPI foram excluídos. Os doentes com um diagnóstico clínico de DPI fibrosante crónica foram selecionados se tivessem fibrose relevante (mais de 10 % de características fibróticas) na TCAR e se apresentassem sinais clínicos de progressão (definida como uma diminuição da CVF ≥ 10 %, diminuição da CVF ≥ 5 % e < 10 % com agravamento dos sintomas ou da imagiologia, ou com agravamento dos sintomas e da imagiologia, todos nos 24 meses anteriores ao rastreio). Os doentes tinham de ter uma CVF superior ou igual a 45 % do previsto e uma DL_{CO} entre 30 % e inferior a 80 % do previsto. Os doentes tinham de ter progredido, apesar da gestão considerada apropriada na prática clínica para a DPI relevante do doente.

No total, foram aleatorizados 663 doentes numa proporção de 1:1 para receber nintedanib 150 mg bid ou o placebo correspondente durante, pelo menos, 52 semanas. A exposição mediana ao nintedanib durante todo o ensaio foi de 17,4 meses e a exposição média ao nintedanib durante todo o ensaio foi de 15,6 meses. A aleatorização foi estratificada com base no padrão fibrótico da TCAR, conforme avaliado pelos leitores centrais. Foram aleatorizados 412 doentes com um padrão fibrótico do tipo pneumonia intersticial usual (UIP) na TCAR e 251 doentes com outros padrões fibróticos na TCAR. Foram definidas 2 populações coprimárias para as análises neste ensaio: todos os doentes (população global) e os doentes com um padrão fibrótico do tipo UIP na TCAR. Os doentes com outros padrões fibróticos na TCAR representaram a população “complementar”.

O objetivo de avaliação primário foi a taxa anual de declínio da capacidade vital forçada (CVF) (em ml) ao longo de 52 semanas. Os principais objetivos secundários foram a alteração absoluta na pontuação total do Questionário Breve de Doença Pulmonar Intersticial de King (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* – K-BILD) na semana 52 em relação ao valor inicial, o tempo até à primeira exacerbação aguda de DPI ou morte ao longo de 52 semanas, e o tempo até à morte ao longo de 52 semanas.

Os doentes tinham uma idade média (desvio padrão [DP, Mín-Máx]) de 65,8 (9,8; 27-87) anos e uma CVF percentual prevista média de 69,0 % (15,6; 42-137). Os diagnósticos clínicos subjacentes de DPI nos grupos representados no ensaio foram pneumonite de hipersensibilidade (26,1 %), DPIs autoimunes (25,6 %), pneumonia intersticial não específica idiopática (18,9 %), pneumonia intersticial idiopática não classificável (17,2 %) e outras DPIs (12,2 %).

O ensaio INBUILD não foi desenhado ou potenciado para fornecer evidência de um benefício do nintedanib em subgrupos de diagnóstico específicos. Foram demonstrados efeitos consistentes em subgrupos com base nos diagnósticos de DPI. A experiência com o nintedanib em DPIs fibrosantes progressivas muito raras é limitada.

Taxa anual de declínio da CVF

A taxa anual de declínio da CVF (em ml) ao longo de 52 semanas diminuiu significativamente 107,0 ml nos doentes que estavam a receber nintedanib em comparação com os doentes que estavam a receber placebo (Tabela 9), correspondendo a um efeito relativo do tratamento de 57,0 %.

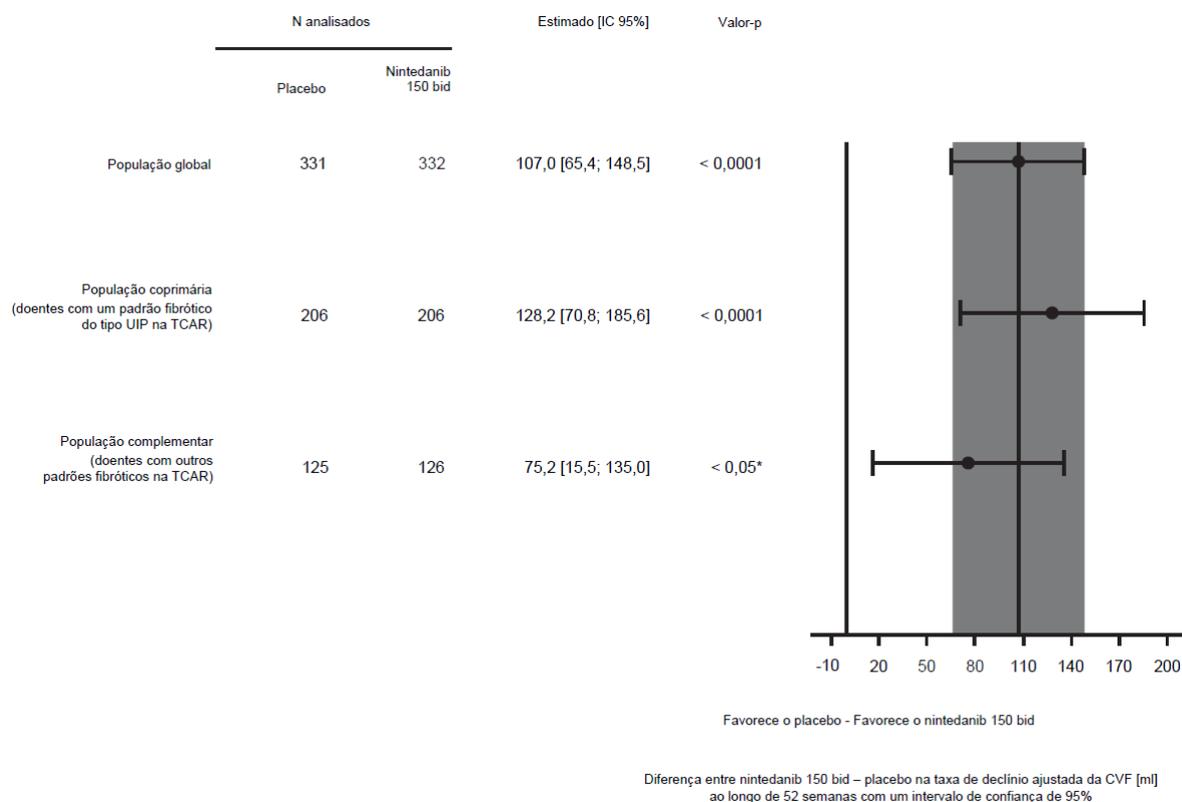
Tabela 9: Taxa anual de declínio da CVF (ml) ao longo de 52 semanas

	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	331	332
Taxa ¹ (EP) de declínio ao longo de 52 semanas	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparação vs. placebo		
Diferença ¹		107,0
IC 95 %		(65,4; 148,5)
Valor-p		< 0,0001

¹ Com base numa regressão de coeficientes aleatórios com efeitos categóricos fixos de tratamento, padrão na TCAR, efeitos contínuos fixos do tempo, valor inicial da CVF [ml] e incluindo interações do tratamento em função do tempo e do início do estudo em função do tempo

Foram observados resultados semelhantes na população coprimária de doentes com um padrão fibrótico do tipo UIP na TCAR. O efeito do tratamento foi consistente na população complementar de doentes com outros padrões fibróticos na TCAR (valor-p de interação de 0,2268) (Figura 2).

Figura 2: Forest plot da taxa anual de declínio da CVF (ml) ao longo de 52 semanas nas populações de doentes



*valor-p nominal (p=0,014)

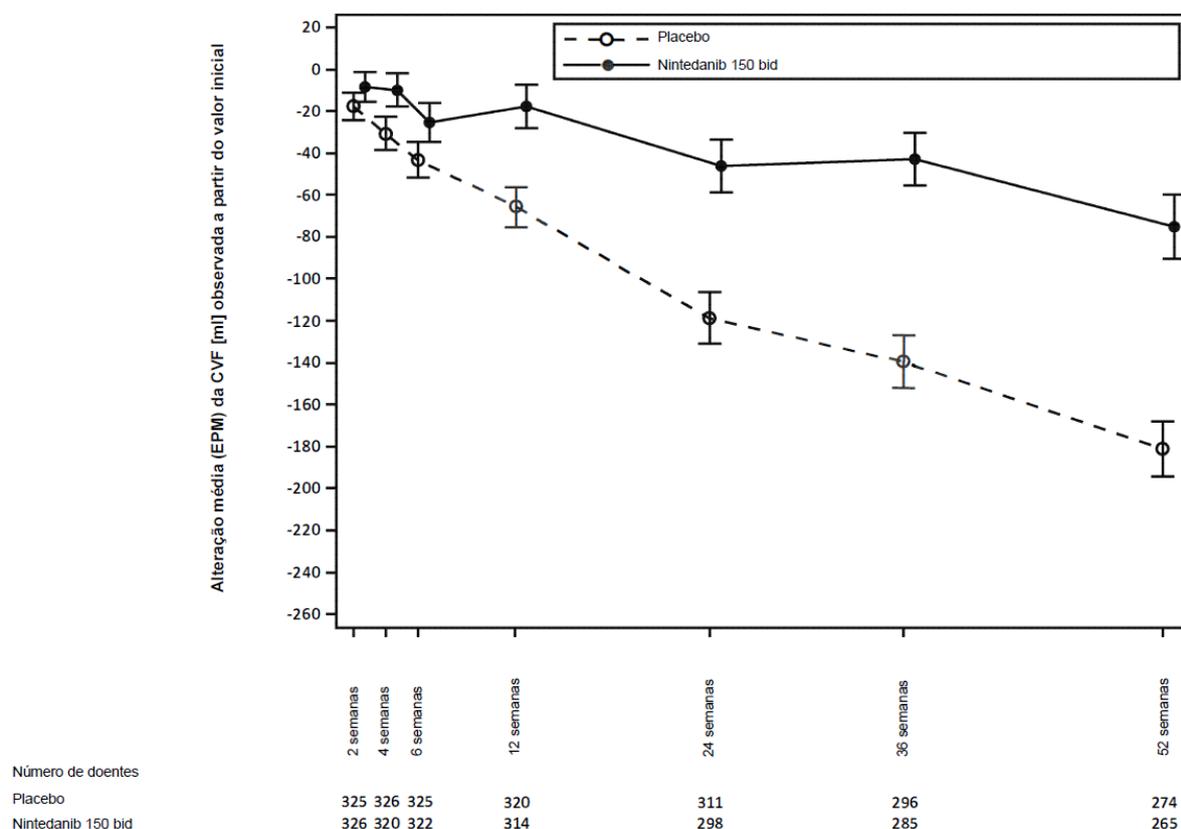
bid = duas vezes por dia

Os resultados do efeito de nintedanib na redução da taxa anual de declínio da CVF foram confirmados por todas as análises de sensibilidade pré-especificadas e foram observados resultados consistentes nos

subgrupos de eficácia pré-especificados: género, grupo etário, raça, valor inicial da % CVF prevista e diagnóstico clínico inicial de DPI subjacente nos grupos.

A Figura 3 apresenta a evolução da alteração da CVF ao longo do tempo, nos grupos de tratamento, em relação ao valor inicial.

Figura 3: Alteração média (EPM) da CVF observada a partir do valor inicial (ml) ao longo de 52 semanas



bid = duas vezes por dia

Para além disso, os efeitos favoráveis de nintedanib foram observados na alteração média absoluta ajustada da % CVF prevista na semana 52 em relação ao valor inicial. A alteração média absoluta ajustada da % CVF prevista, a partir do valor inicial até à semana 52, foi mais baixa no grupo do nintedanib (-2,62 %) do que no grupo do placebo (-5,86 %). A diferença média ajustada entre os grupos de tratamento foi de 3,24 (IC 95 %: 2,09; 4,40, p nominal < 0,0001).

Análise das respostas da CVF

A proporção de respostas da CVF que, por definição, corresponde aos doentes com um declínio relativo da % CVF prevista não superior a 5 %, foi mais elevada no grupo do nintedanib em comparação com o placebo. Foram observados resultados semelhantes nas análises utilizando um limiar de 10 % (Tabela 10).

Tabela 10: Proporção de respostas da CVF na semana 52 no INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	331	332
Limiar de 5 %		
Número (%) de respostas da CVF ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparação vs. placebo		
Odds ratio ²		2,01
IC 95 %		(1,46; 2,76)
Valor-p nominal		< 0,0001
Limiar de 10 %		
Número (%) de respostas da CVF ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparação vs. placebo		
Odds ratio ²		1,42
IC 95 %		(1,04; 1,94)
Valor-p nominal		0,0268

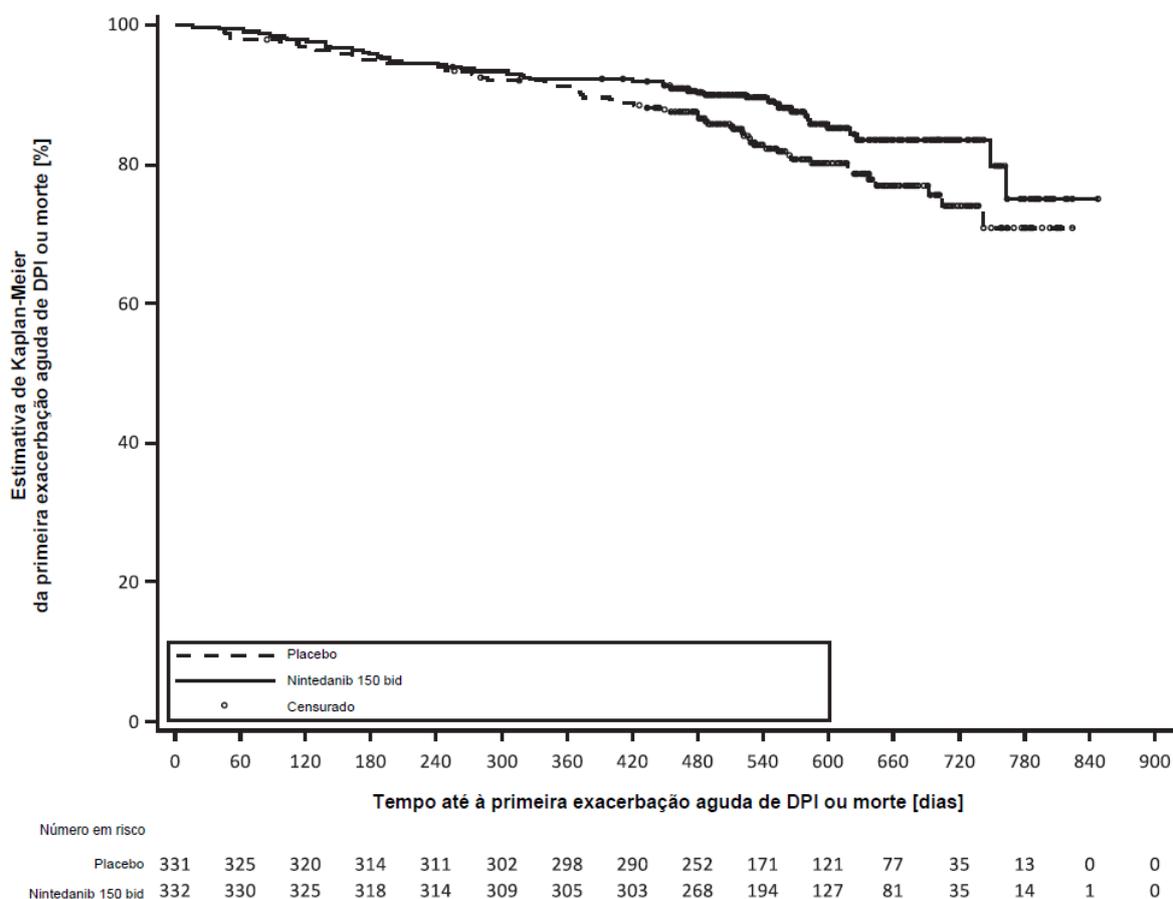
¹ Doentes com resposta são aqueles sem qualquer declínio relativo superior a 5 % ou superior a 10 % da % CVF prevista, dependendo do limiar e com uma avaliação da CVF às 52 semanas (os doentes sem dados na semana 52 foram considerados sem resposta).

² Com base num modelo de regressão logística com um valor inicial da % CVF prevista covariável contínuo e um padrão de TCAR covariável binário.

Tempo até à primeira exacerbação aguda da DPI ou morte

Durante todo o ensaio, a proporção de doentes com pelo menos um acontecimento de primeira exacerbação aguda da DPI ou morte foi de 13,9 % no grupo do nintedanib e de 19,6 % no grupo do placebo. A HR foi de 0,67 (IC 95 %: 0,46; 0,98; p nominal = 0,0387), indicando haver uma redução de 33 % no risco de primeira exacerbação aguda da DPI ou morte em doentes a receber nintedanib em comparação com o placebo (Figura 4).

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier do tempo até à primeira exacerbação aguda da DPI ou morte ao longo de todo o ensaio



bid = duas vezes por dia

Análise de sobrevivência

O risco de morte foi mais baixo no grupo do nintedanib em comparação com o grupo do placebo. A HR foi de 0,78 (IC 95 %: 0,50; 1,21; p nominal = 0,2594), indicando haver uma redução de 22 % no risco de morte nos doentes a receber nintedanib em comparação com o placebo.

Tempo até à progressão (declínio absoluto da % CVF prevista \geq 10 %) ou morte

No ensaio INBUILD, o risco de progressão (declínio absoluto da % CVF prevista \geq 10 %) ou morte diminuiu nos doentes tratados com nintedanib. A proporção de doentes com um acontecimento foi de 40,4 % no grupo do nintedanib e de 54,7 % no grupo do placebo. A HR foi de 0,66 (IC 95 %: 0,53; 0,83; p = 0,0003), indicando uma redução de 34 % no risco de progressão (declínio absoluto da % CVF prevista \geq 10 %) ou morte nos doentes a receber nintedanib em comparação com o placebo.

Qualidade de vida

A alteração média ajustada para a pontuação total de K-BILD na semana 52 em relação ao valor inicial foi de -0,79 unidades no grupo do placebo e de 0,55 no grupo do nintedanib. A diferença entre os grupos de tratamento foi de 1,34 (IC 95 %: -0,31; 2,98; p nominal = 0,1115).

A alteração média absoluta ajustada na pontuação do L-PF (*living with pulmonary fibrosis* – viver com fibrose pulmonar) no domínio dos sintomas, dispneia, na semana 52, em relação ao valor inicial, foi de

4,28 no grupo do nintedanib em comparação com 7,81 no grupo do placebo. A diferença média ajustada entre os grupos a favor de nintedanib foi de -3,53 (IC 95 %: -6,14; -0,92; p nominal = 0,0081). A alteração média absoluta ajustada na pontuação do L-PF no domínio dos sintomas, tosse, na semana 52, em relação ao valor inicial, foi de -1,84 no grupo do nintedanib em comparação com 4,25 no grupo do placebo. A diferença média ajustada entre os grupos a favor de nintedanib foi de -6,09 (IC 95 %: -9,65; -2,53; p nominal = 0,0008).

Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES)

A eficácia clínica de nintedanib foi estudada em doentes com DPI-ES num ensaio de Fase III, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo (SENSCIS). Os doentes foram diagnosticados com DPI-ES de acordo com os critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 para a ES e uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax realizada nos 12 meses anteriores. No total, foram aleatorizados 580 doentes numa proporção de 1:1 para receber nintedanib 150 mg, duas vezes por dia, ou o placebo correspondente durante, pelo menos, 52 semanas. Destes, 576 doentes receberam tratamento. A aleatorização foi estratificada de acordo com a presença de anticorpos anti-topoisomerase (AAT). Os doentes individuais permaneceram no tratamento do ensaio em ocultação durante um máximo de 100 semanas (mediana de exposição ao nintedanib de 15,4 meses; média de exposição ao nintedanib de 14,5 meses).

O objetivo de avaliação primário foi a taxa anual de declínio da CVF ao longo de 52 semanas. Os objetivos de avaliação secundários chave foram a variação absoluta desde o início do estudo na Escala Cutânea de Rodnan Modificada (mRSS) na semana 52 e a variação absoluta desde o início do estudo na pontuação total no Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) na semana 52.

Na população geral, 75,2 % dos doentes eram mulheres. A idade média (desvio padrão [DP, Mín-Máx]) era de 54,0 (12,2; 20-79) anos. No geral, 51,9 % dos doentes tinham esclerose sistémica cutânea (ESc) difusa e 48,1 % tinham ESc limitada. O tempo médio (DP) desde o início de um sintoma não fenómeno de Raynaud foi de 3,49 (1,7) anos. 49,0 % dos doentes estavam a receber tratamento estável com micofenolato no início do estudo (46,5 % com micofenolato de mofetil, 1,9 % com micofenolato de sódio, 0,5 % com ácido micofenólico). O perfil de segurança nos doentes com ou sem micofenolato no início do estudo foi comparável.

Taxa anual de diminuição da CVF

A taxa anual de diminuição da CVF (em ml) ao longo de 52 semanas reduziu significativamente em 41,0 ml nos doentes que receberam nintedanib quando comparada com os doentes que receberam placebo (Tabela 11), o que corresponde a um efeito do tratamento relativo de 43,8 %.

Tabela 11: Taxa anual de diminuição da CVF (ml) ao longo de 52 semanas

	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	288	287
Taxa ¹ (EP) de diminuição ao longo de 52 semanas	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparação vs. placebo		
Diferença ¹		41,0
IC 95 %		(2,9; 79,0)
Valor-p		< 0,05

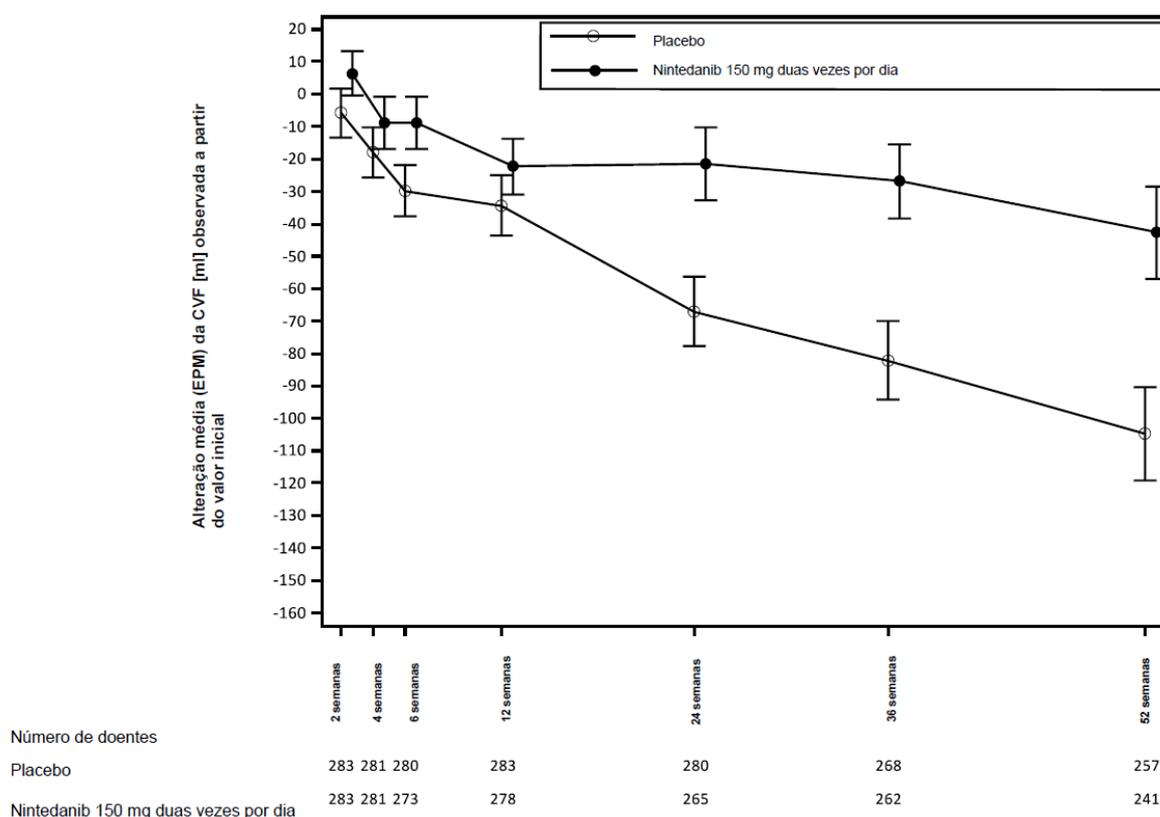
¹ Com base numa regressão de coeficientes aleatórios com efeitos categóricos fixos de tratamento, presença de AAT, sexo, efeitos contínuos fixos do tempo, CVF [ml] no início do estudo, idade, altura e incluindo interações do tratamento em função do tempo e do início do estudo em função do tempo. O efeito aleatório foi incluído para os valores de interceção e tempo específicos do doente. Os erros intra-doente foram modelados por uma matriz de variância-covariância não estruturada. A variabilidade inter-doente foi modelada por uma matriz de variância-covariância com componentes de variância.

O efeito de nintedanib na redução da taxa anual de declínio da CVF foi semelhante nas análises de sensibilidade pré-especificadas e não foi detetada qualquer heterogeneidade nos subgrupos pré-especificados (p. ex., por idade, sexo e utilização de micofenolato).

Para além disso, foram observados efeitos semelhantes em outros objetivos de avaliação da função pulmonar, p. ex., variação absoluta desde o início do estudo na CVF em ml na semana 52 (Figura 5 e Tabela 12) e taxa de declínio da CVF em % prevista ao longo de 52 semanas (Tabela 13). Estes dados proporcionam fundamentação adicional do efeito de nintedanib no atraso da progressão da DPI-ES. Adicionalmente, menos doentes no grupo do nintedanib apresentaram um declínio > 5 % da CVF absoluta prevista (20,6 % no grupo do nintedanib *versus* 28,5 % no grupo do placebo, OR = 0,65, p = 0,0287). O declínio relativo da CVF > 10 % em ml foi comparável entre os dois grupos (16,7 % no grupo do nintedanib *versus* 18,1 % no grupo do placebo; OR = 0,91; p = 0,6842). Nestas análises, os valores de CVF omissos na semana 52 foram imputados com o pior valor do doente no tratamento.

Uma análise exploratória dos dados até às 100 semanas (duração máxima do tratamento no SENSICIS) sugeriu que o efeito do tratamento com nintedanib no abrandamento da progressão da DPI-ES persistiu para lá das 52 semanas.

Figura 5: Variação média (EPM) na CVF (ml) observada desde o início do estudo ao longo de 52 semanas



bid = duas vezes por dia

Tabela 12: Variação absoluta na CVF (ml) desde o início do estudo na semana 52

	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	288	288
Média (DP) no início do estudo	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Variação média ¹ (EP) desde o início do estudo na semana 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)

	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
Comparação vs. placebo		
Média ¹		46,4
IC 95 %		(8,1; 84,7)
Valor-p		< 0,05

¹ Baseada num modelo misto para análise de medidas repetidas (MMRM), com efeitos categóricos fixos de presença de AAT, visita, interação do tratamento em função da visita, idade na interação do início do estudo em função da visita, sexo e altura. A visita foi a medida repetida. Os erros intra-doente foram modelados por uma estrutura variância-covariância não estruturada. A média ajustada baseou-se em todos os doentes analisados no modelo (não só doentes com um valor no início do estudo e uma medição na semana 52).

Tabela 13: Taxa anual de declínio da CVF (% prevista) ao longo de 52 semanas

	Placebo	Nintedanib 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	288	287
Taxa ¹ (EP) de diminuição ao longo de 52 semanas	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparação vs. placebo		
Diferença ¹		1,15
IC 95 %		(0,09; 2,21)
Valor-p		< 0,05

¹ Baseada numa regressão de coeficientes aleatórios com efeitos categóricos fixos de tratamento, presença de AAT, efeitos contínuos fixos do tempo, CVF no início do estudo [% prev] e incluindo a interação do tratamento em função do tempo e a interação do início do estudo em função do tempo. O efeito aleatório foi incluído para os valores de interceção e tempo específicos do doente. Os erros intra-doente foram modelados por uma matriz de variância-covariância não estruturada. A variabilidade inter-doente foi modelada por uma matriz de variância-covariância com componentes de variância

Varição desde o início do estudo na Escala Cutânea de Rodnan Modificada (mRSS) na semana 52

A variação absoluta média ajustada na mRSS na semana 52 em relação ao início do estudo foi comparável entre o grupo do nintedanib (-2,17 [IC 95 % -2,69; -1,65]) e o grupo do placebo (-1,96 [IC 95 % -2,48; -1,45]). A diferença média ajustada entre os grupos de tratamento foi de -0,21 (IC 95 % -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Varição desde o início do estudo na pontuação total do Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) na semana 52

A variação absoluta média ajustada na pontuação total do SGRQ na semana 52 em relação ao início do estudo foi comparável entre o grupo do nintedanib (0,81 [IC 95 % -0,92; 2,55]) e o grupo do placebo (-0,88 [IC 95 % -2,58; 0,82]). A diferença média ajustada entre os grupos de tratamento foi de 1,69 (IC 95 % -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Análise da sobrevivência

A mortalidade durante todo o ensaio foi comparável entre o grupo do nintedanib (N = 10; 3,5 %) e o grupo do placebo (N = 9; 3,1 %). A análise do tempo decorrido até ao óbito durante todo o ensaio resultou numa HR de 1,16 (IC 95 % 0,47; 2,84; p = 0,7535).

Intervalo QT

Num estudo específico em doentes com cancro das células renais, foram registadas as medições de QT/QTc e foi demonstrado que uma única dose oral de 200 mg de nintedanib, bem como múltiplas doses orais de 200 mg de nintedanib administradas duas vezes por dia, durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QTcF.

População pediátrica

Doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes progressivas clinicamente significativas e doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI ES) em crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos de idade

A segurança e eficácia clínicas de nintedanib em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e 17 anos, com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes clinicamente significativas, foram estudadas num ensaio exploratório de Fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (InPedILD 1199-0337).

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receberem nintedanib duas vezes por dia (doses ajustadas em função do peso, incluindo a utilização de uma cápsula de 25 mg) ou placebo correspondente durante 24 semanas, seguido de tratamento em regime aberto com nintedanib de duração variável. Era permitida a utilização de cuidados padrão, desde que considerado clinicamente indicado pelo médico assistente.

Os objetivos primários do ensaio InPedILD foram avaliar a dose-exposição e a segurança de nintedanib em crianças e adolescentes com DPI fibrosante clinicamente significativa. A eficácia foi avaliada apenas como um objetivo secundário.

O ensaio InPedILD incluiu crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e 17 anos, com DPI fibrosante clinicamente significativa e com uma CVF prevista de, pelo menos, 25 %. Os doentes foram classificados como tendo DPI fibrosante com base em evidência de fibrose em duas TCAR (com uma TCAR realizada nos 12 meses anteriores) ou evidência de fibrose na biopsia pulmonar e numa TCAR realizada nos 12 meses anteriores.

Definiu-se doença clinicamente significativa como uma pontuação de Fan ≥ 3 ou evidência documentada de progressão clínica ao longo de qualquer período de tempo. A evidência de progressão clínica baseou-se num declínio relativo da CVF prevista ≥ 10 %, num declínio relativo da CVF prevista de 5-10 % com agravamento dos sintomas, agravamento da fibrose na TCAR ou noutras medidas de agravamento clínico atribuídas à fibrose pulmonar progressiva (p. ex., aumento da necessidade de oxigénio, diminuição da capacidade de difusão), embora este não fosse um requisito para a inclusão de doentes com uma pontuação de Fan ≥ 3 .

No total, foram aleatorizados 39 doentes (61,5 % mulheres). Características do início do estudo:

- 6-11 anos: 12 doentes; 12-17 anos: 27 doentes). A idade média (desvio padrão [DP]) era de 12,6 (3,3) anos.
- O peso médio (DP) era de 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 anos: 26,6 kg (10,4 kg); 12-17 anos: 49,1 kg (16,0 kg).
- A média global da pontuação Z (DP) do IMC para a idade no início do estudo foi de -0,6 (1,8).
- A média global da pontuação Z (DP) da CVF no início do estudo foi de -3,5 (1,9).

Os diagnósticos subjacentes mais frequentes únicos de DPI para os doentes incluídos foram:

- “Deficiência de proteína surfactante” (nintedanib: 26,9%; placebo: 38,5%),
- “Esclerose sistémica” (nintedanib: 15,4%; placebo: 23,1%),
- “Pneumonite tóxica/por radiação/induzida por fármacos” (nintedanib: 11,5%; placebo: 7,7%).
- “Pneumonite de hipersensibilidade crónica” foi notificada em 2 doentes (nintedanib: 7,7%).
- Os restantes diagnósticos de DPI subjacentes notificados para 1 doente cada foram:
 - Fibrose pós-TCEH,
 - AR juvenil,
 - Artrite idiopática juvenil,
 - Dermatomiosite (DM),
 - Pneumonite intersticial descamativa,
 - Gripe H1N1,
 - Ambíguo (doença pulmonar difusa crónica),
 - Síndrome de COPA,

- Mutação do gene COPA,
- Doença indiferenciada do tecido conjuntivo,
- Bronquiolite obliterante pós-infecciosa,
- DPI inespecífica,
- Idiopática
- Vasculopatia idiopática e associada a STING.

Os resultados do objetivo de avaliação primário foi o seguinte:

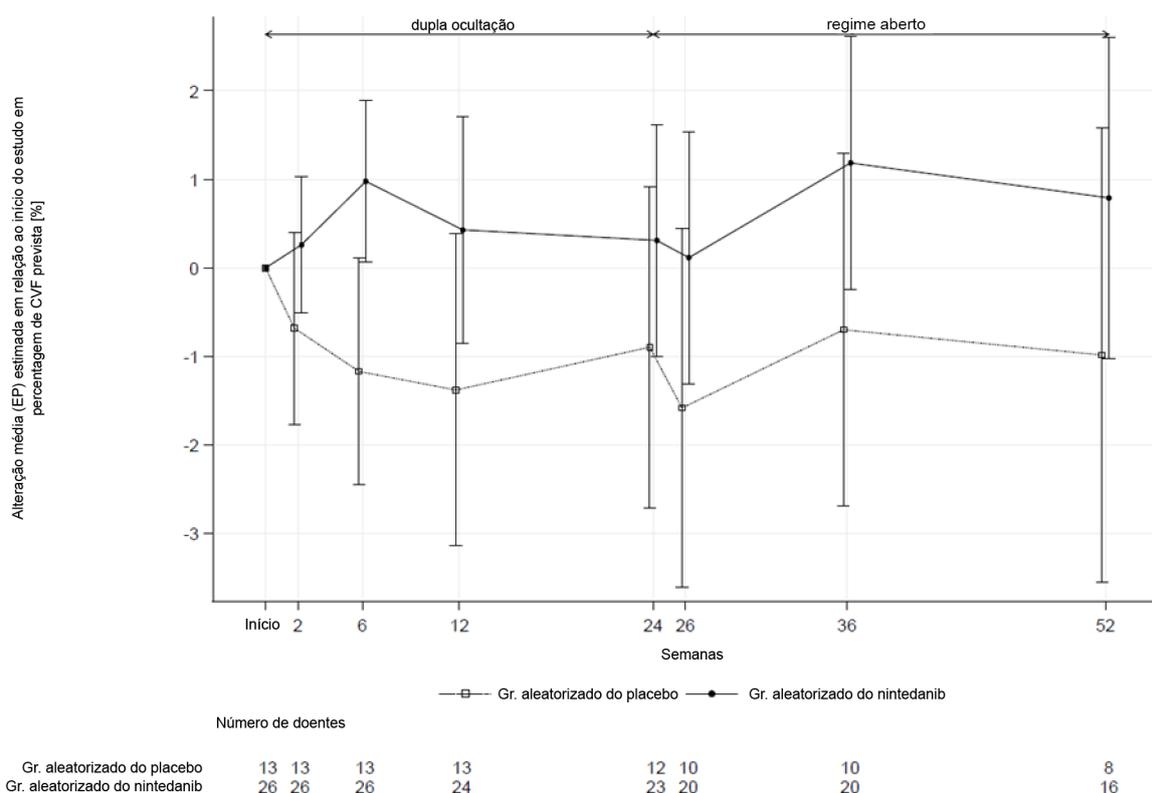
- **Exposição ao nintedanib:**
 - A exposição ao nintedanib descrita como a $AUC_{\tau,ss}$ com base na amostra no estado estacionário foi largamente semelhante em crianças e adolescentes e comparável à $AUC_{\tau,ss}$ observada em adultos (ver secção 5.2).
- **Acontecimentos adversos emergentes do tratamento (Semana 24):**
 - Grupo do nintedanib: 84,6 % de doentes (6-11 anos: 75,0 %, 12-17 anos: 88,9%)
 - Grupo do placebo: 84,6 % de doentes (6-11 anos: 100 %, 12-17 anos: 77,8%)

A alteração, desde o início do estudo, na % da capacidade vital forçada (% CVF) prevista foi investigada como objetivo de avaliação secundário. Resultados (Figura 6):

- **Semana 24:**
 - Grupo do nintedanib: alteração média ajustada = 0,31 (IC 95 %: -2,36; 2,98)
 - Grupo do placebo: alteração média ajustada = -0,89 (IC 95 %: -4,61; 2,82)
 - Diferença na % CVF prevista de 1,21 (IC 95 %: -3,40; 5,81) a favor do nintedanib.
- **Semana 52:**
 - Grupo do nintedanib aleatorizado: alteração média ajustada = 0,79 (IC 95 %: -2,95; 4,53)
 - Grupo do placebo aleatorizado: alteração média ajustada = -0,98 (IC 95 %: -6,26; 4,30)

Para o objetivo de avaliação da % CVF prevista e vários outros objetivos exploratórios de avaliação de eficácia, observou-se uma elevada variabilidade na resposta ao tratamento com nintedanib entre os doentes pediátricos.

Figura 6: Média ajustada (EP) da alteração absoluta na % CVF prevista durante 52 semanas em relação ao início do estudo – conjunto tratado*



* Após 24 semanas de tratamento, todos os doentes receberam nintedanib na fase em regime aberto do ensaio.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo nintedanib em todos os subgrupos da população pediátrica com FPI.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo nintedanib na população pediátrica com idade inferior a 6 anos com DPIs fibrosantes (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Nintedanib atingiu as concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 2 a 4 h após a administração oral, sob a forma de cápsula de gelatina mole, com alimentos (intervalo 0,5 a 8 h). A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg foi de 4,69 % (IC 90 %: 3,615-6,078) em voluntários saudáveis. A absorção e a biodisponibilidade são diminuídas por efeitos de transportador e por um metabolismo substancial de primeira passagem. A exposição ao nintedanib aumentou de forma proporcional à dose no intervalo de doses de 50 mg – 450 mg uma vez por dia e de 150 mg – 300 mg duas vezes por dia. As concentrações plasmáticas no estado estacionário foram atingidas no prazo máximo de uma semana após administração da dose.

Após a ingestão de alimentos, a exposição ao nintedanib aumentou em aproximadamente 20 % quando comparada com a administração em jejum (IC: 95,3-152,5 %) e a absorção prolongou-se (t_{max} mediano em jejum: 2,00 h; com alimentos: 3,98 h).

Num estudo *in vitro*, a mistura de uma pequena quantidade de puré de maçã ou de pudim de chocolate com as cápsulas de nintedanib durante 15 minutos não teve qualquer impacto na qualidade farmacêutica. Observou-se dilatação e deformação das cápsulas devido à absorção de água pelo

invólucro de gelatina da cápsula quando a exposição aos alimentos moles foi mais prolongada. Por conseguinte, não se prevê que a ingestão das cápsulas com alimentos moles altere o efeito clínico quando tomadas imediatamente.

Num estudo de biodisponibilidade relativa de dose única de nintedanib em indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino, administrada como uma cápsula de gelatina mole de 100 mg ou como quatro cápsulas de gelatina mole de 25 mg, a biodisponibilidade foi semelhante em ambos os tratamentos.

Distribuição

Nintedanib segue pelo menos uma cinética bifásica de disposição. Após perfusão intravenosa, foi observado um elevado volume de distribuição (V_{ss} : 1050 l, 45,0 % gCV).

A ligação de nintedanib a proteínas no plasma humano, *in vitro*, foi elevada, com uma fração ligada de 97,8 %. A albumina sérica é considerada a principal proteína de ligação. O nintedanib é distribuído preferencialmente no plasma, com uma razão sangue/plasma de 0,869.

Biotransformação

A reação metabólica prevalente para o nintedanib é a clivagem hidrolítica por esterases, resultando na fração ácida livre BIBF 1202. A fração BIBF 1202 é subsequentemente glucoronizada em BIBF 1202-glucoronido pelas enzimas uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferase (UGT), nomeadamente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10.

Apenas uma parte menor da biotransformação de nintedanib é composta pelas vias do CYP, sendo a CYP 3A4 a enzima predominantemente envolvida. Não se conseguiu detetar o principal metabolito dependente do CYP no plasma, no estudo ADME em seres humanos. *In vitro*, o metabolismo dependente do CYP totalizou cerca de 5 % quando comparado com cerca de 25 % por clivagem de ésteres. Nintedanib, BIBF 1202 e BIBF 1202-glucoronido também não inibiram ou induziram as enzimas do CYP em estudos pré-clínicos. Não são assim esperadas interações medicamentosas entre o nintedanib e substratos do CYP, inibidores do CYP ou indutores do CYP.

Eliminação

A depuração plasmática total após perfusão intravenosa foi elevada (CL: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). A excreção urinária da substância ativa inalterada no prazo de 48 h foi cerca de 0,05 % da dose (31,5 % gCV) após administração oral e cerca de 1,4 % da dose (24,2 % gCV) após administração intravenosa; a depuração renal foi de 20 ml/min (32,6 % gCV). A principal via de eliminação de radioatividade relacionada com o fármaco após administração oral de [¹⁴C]-nintedanib foi a via fecal/excreção biliar (93,4 % da dose; 2,61 % gCV). A contribuição da excreção renal para a depuração total foi baixa (0,649 % da dose; 26,3 % gCV). A recuperação global foi considerada completa (acima de 90 %) no prazo de 4 dias após a dosagem. A semivida terminal de nintedanib variou entre 10 e 15 h (% gCV de aproximadamente 50 %).

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética (PK) de nintedanib pode ser considerada linear no que diz respeito ao tempo (ou seja, dados de doses únicas podem ser extrapolados para dados de doses múltiplas). A acumulação após administrações múltiplas foi 1,04 vezes maior para a C_{max} e 1,38 vezes maior para a AUC_{τ} . As concentrações mínimas de nintedanib permaneceram estáveis durante mais de um ano.

Transporte

O nintedanib é um substrato da gp-P. Para o potencial de interação de nintedanib com este transportador, ver secção 4.5. Foi demonstrado que o nintedanib não é um substrato ou um inibidor da OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, ou MRP-2, *in vitro*. O nintedanib também não foi um

substrato da BCRP. Apenas foi observado, *in vitro*, um fraco potencial inibitório da OCT-1, BCRP e gp-P, que se considera ser de reduzida relevância clínica. Aplica-se o mesmo quanto ao nintedanib ser um substrato da OCT-1.

Análise farmacocinética populacional em populações especiais

As propriedades farmacocinéticas de nintedanib foram similares em voluntários saudáveis, doentes com FPI, doentes com outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo, doentes com DPI-ES e doentes com cancro. Com base nos resultados de uma análise da farmacocinética populacional (PopPK) em doentes com FPI e cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) (N = 1191) e em exames descritivos, a exposição ao nintedanib não foi influenciada pelo género (peso corporal corrigido), compromisso renal ligeiro e moderado (estimado pela depuração da creatinina), consumo de álcool e genótipo da gp-P.

As análises PopPK indicaram efeitos moderados na exposição ao nintedanib por idade, peso corporal e raça (ver abaixo). Com base na elevada variabilidade interindividual de exposição observada, os efeitos moderados não são considerados clinicamente relevantes (ver secção 4.4).

Idade

A exposição ao nintedanib aumentou linearmente com a idade. A $AUC_{\tau,ss}$ diminuiu cerca de 16 % num doente de 45 anos de idade e aumentou cerca de 13 % num doente de 76 anos relativamente a um doente com a idade mediana de 62 anos. O intervalo de idades abrangido pela análise foi de 29 a 85 anos; aproximadamente 5 % da população tinha mais de 75 anos de idade. Com base num modelo PopPK, observou-se um aumento na exposição ao nintedanib de aproximadamente 20-25 % em doentes ≥ 75 anos, quando comparados com os doentes com menos de 65 anos.

População pediátrica

Com base na análise dos dados farmacocinéticos do estudo InPedILD (1199-0337), a administração oral do nintedanib, de acordo com o algoritmo de administração da dose com base no peso, resultou numa exposição nos limites do intervalo observado em doentes adultos. As exposições $AUC_{\tau,ss}$ observadas das médias geométricas (coeficiente geométrico de variação) foram de 175 ng/ml*h (85,1 %) e de 167 ng/ml*h (83,6 %) em 10 doentes com idade entre 6 e 11 anos e em 23 doentes com idade entre 12 e 17 anos, respetivamente.

As análises da exposição-resposta dos dados do estudo InPedILD indicaram uma relação do tipo E_{max} entre a exposição e a %CVF prevista, bem como a pontuação Z da CVF, apoiada por dados em adultos. Para a %CVF prevista, a CE50 foi de 4,4 ng/ml (erro padrão relativo: 28,6%), enquanto, para a pontuação Z da CVF, a CE50 foi de 5,0 ng/ml (erro padrão relativo: 75,3%).

O nintedanib não foi estudado em crianças e adolescentes com compromisso hepático.

Em crianças e adolescentes com DPI fibrosante e compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A), a modelização farmacocinética da população indica que as reduções da dose recomendadas (ver secção 4.2) resultariam em exposições consistentes com as exposições ao nintedanib em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) com a respetiva dose reduzida recomendada.

Peso corporal

Foi observada uma correlação inversa entre o peso corporal e a exposição a nintedanib. A $AUC_{\tau,ss}$ aumentou 25 % num doente de 50 kg (percentil 5) e 19 % num doente de 100 kg (percentil 95) relativamente a um doente com o peso mediano de 71,5 kg.

Raça

A exposição média da população ao nintedanib foi 33-50 % superior em doentes chineses, de Taiwan e indianos e 16 % superior em doentes japoneses, enquanto foi 16-22 % inferior em doentes coreanos,

quando comparados a caucasianos (peso corporal corrigido). Os dados de indivíduos negros foram muito limitados, mas encontravam-se no mesmo intervalo de valores que os dos caucasianos.

Compromisso hepático

Num estudo dedicado de dose única, fase I, em comparação com indivíduos saudáveis, a exposição a nintedanib baseada na C_{max} e na AUC foi 2,2 vezes mais elevada nos voluntários com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A; IC 90 % 1,3-3,7 para a C_{max} e 1,2-3,8 para a AUC, respetivamente). Em comparação com voluntários saudáveis, nos voluntários com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) a exposição foi 7,6 vezes mais elevada com base na C_{max} (IC 90 % 4,4-13,2) e 8,7 vezes mais elevada (IC 90 % 5,7-13,1) com base na AUC. Não foram estudados indivíduos com compromisso hepático grave (Child Pugh C).

Tratamento concomitante com pirfenidona

Num estudo de farmacocinética dedicado, investigou-se o tratamento concomitante do nintedanib com pirfenidona em doentes com FPI. O grupo 1 recebeu uma dose única de 150 mg de nintedanib antes e após a titulação até aos 801 mg de pirfenidona, três vezes por dia, no estado estacionário (N = 20 doentes tratados). O grupo 2 recebeu tratamento no estado estacionário com 801 mg de pirfenidona três vezes por dia e foram submetidos a um perfil farmacocinético antes e após pelo menos 7 dias de tratamento concomitante com 150 mg de nintedanib duas vezes por dia (N = 17 doentes tratados).

No grupo 1, as razões das médias geométricas ajustadas (intervalo de confiança (IC) de 90 %) foram de 93 % (57 % – 151 %) e de 96 % (70 % – 131 %) para a C_{max} e a AUC_{0-tz} do nintedanib, respetivamente (n = 12 para a comparação intraindividual). No grupo 2, as razões das médias geométricas ajustadas (IC de 90 %) foram de 97 % (86 % – 110 %) e de 95 % (86 % – 106 %) para a $C_{max,ss}$ e a $AUC_{\tau,ss}$ da pirfenidona, respetivamente (n = 12 para a comparação intraindividual).

Com base nestes resultados, não existe evidência de uma interação medicamentosa farmacocinética relevante entre o nintedanib e a pirfenidona quando administrados em associação (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com bosentano

Num estudo farmacocinético dedicado, o tratamento concomitante com nintedanib e bosentano foi investigado em voluntários saudáveis. Os participantes receberam uma única dose de 150 mg de nintedanib antes e depois de doses múltiplas de 125 mg de bosentano duas vezes por dia no estado de equilíbrio. As razões das médias geométricas ajustadas (IC 90 %) foram de 103 % (86 % – 124 %) e de 99 % (91 % – 107 %) para a C_{max} e a AUC_{0-tz} do nintedanib, respetivamente (n = 13), indicando que a coadministração do nintedanib com bosentano não alterou a farmacocinética do nintedanib.

Tratamento concomitante com contraceptivos hormonais orais

Num estudo dedicado à farmacocinética, as doentes do sexo feminino com DPI-ES receberam uma única dose de uma combinação de 30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel antes e depois de uma dose de 150 mg de nintedanib duas vezes por dia durante, pelo menos, 10 dias. As razões das médias geométricas ajustadas (intervalo de confiança (IC) 90 %) foram de 117 % (108 % – 127 %; C_{max}) e 101 % (93 % – 111 %; AUC_{0-tz}) para etinilestradiol e de 101 % (90 % – 113 %; C_{max}) e 96 % (91 % – 102 %; AUC_{0-tz}) para levonorgestrel, respetivamente (n = 15), o que sugere que a administração concomitante de nintedanib não tem um efeito relevante na exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel.

Relação exposição-resposta

As análises da exposição-resposta dos doentes com FPI e com outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo indicaram haver uma relação fraca entre a exposição plasmática ao nintedanib e os aumentos da ALT e/ou da AST. A dose efetivamente administrada poderá ser o melhor previsor do

risco de desenvolver diarreia de qualquer intensidade, mesmo se a exposição plasmática como fator determinante de risco não puder ser excluída (ver secção 4.4).

Para análises da exposição-resposta na população pediátrica, consulte a subsecção da população pediátrica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

Os estudos de toxicidade de dose única em ratos e murganhos indicaram um baixo potencial de toxicidade aguda para o nintedanib. Nos estudos de toxicologia de doses repetidas em ratos jovens, foram observadas alterações irreversíveis no esmalte e na dentina dos incisivos de crescimento rápido contínuo, mas não nos pré-molares ou molares. Além disso, foi observado espessamento das placas de crescimento epifisário durante as fases de crescimento ósseo e foi reversível após a descontinuação. Estas alterações são conhecidas de outros inibidores do VEGFR-2 e podem ser consideradas efeitos da classe.

Observou-se diarreia e vômitos acompanhados por consumo reduzido de alimentos e perda de peso corporal nos estudos de toxicidade em não-roedores.

Não houve evidência de aumento das enzimas hepáticas em ratos, cães e macacos *cynomolgus*. Foram apenas observados ligeiros aumentos das enzimas hepáticas em macacos *rhesus*, que não se deveram a efeitos adversos graves, tais como diarreia.

Toxicidade reprodutiva

Foi observada letalidade embriofetal e efeitos teratogénicos em ratos, a níveis de exposição inferiores à dose máxima recomendada no homem (DMRH) de 150 mg, duas vezes por dia. Foram também verificados efeitos no desenvolvimento do esqueleto axial e no desenvolvimento das grandes artérias a níveis de exposição subterapêuticos.

Foi observada letalidade embriofetal e efeitos teratogénicos em coelhos, numa exposição aproximadamente 3 vezes superior à DMRH, mas foram observados efeitos equívocos no desenvolvimento embriofetal do esqueleto axial e coração a partir de um nível de exposição inferior à DMRH de 150 mg, duas vezes por dia.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos, foram observados efeitos sobre o desenvolvimento pré- e pós-natal a uma exposição inferior à da DMRH.

Um estudo da fertilidade masculina e desenvolvimento embrionário precoce até à implantação, em ratos, não revelou efeitos no aparelho reprodutor masculino e na fertilidade masculina.

Em ratos, pequenas quantidades de nintedanib marcado radioativamente, e/ou os seus metabolitos, foram excretadas para o leite ($\leq 0,5$ % da dose administrada).

A partir dos estudos de carcinogenicidade de 2 anos em murganhos e ratos, não existe qualquer evidência que aponte para um potencial carcinogénico de nintedanib.

Os estudos de genotoxicidade não indicaram qualquer potencial mutagénico para nintedanib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Triglicéridos de cadeia média
Macroglicéridos láuricos
Lecitina de soja (E322)

Invólucro da cápsula

Gelatina
Glicerol (E422)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Impressão preta

Goma-laca
Óxido de ferro preto (E172)
Hidróxido de amónio
Propilenoglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens blister em doses unitárias de alumínio/alumínio contendo cápsulas moles de 30 x 1 e 60 x 1.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No caso de entrar em contacto com o conteúdo da cápsula, as mãos devem ser lavadas imediatamente com água abundante (ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nintedanib Viartis 100 mg cápsulas moles

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

Nintedanib Viartis 150 mg cápsulas moles

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}
Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela liberação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nintedanib Viatris 100 mg cápsulas moles
nintedanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula mole contém esilato de nintedanib equivalente a 100 mg de nintedanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas moles

30 × 1 cápsulas moles

60 × 1 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nintedanib Viartis 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister em dose unitária

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nintedanib Viatris 100 mg cápsulas moles
nintedanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nintedanib Viatris 150 mg cápsulas moles
nintedanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula mole contém esilato de nintedanib equivalente a 150 mg de nintedanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas moles

30 × 1 cápsulas moles

60 × 1 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nintedanib Viartis 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister em dose unitária

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nintedanib Viatris 150 mg cápsulas moles
nintedanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Nintedanib Viatris 100 mg cápsulas moles

Nintedanib Viatris 150 mg cápsulas moles

nintedanib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Nintedanib Viatris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Nintedanib Viatris
3. Como tomar Nintedanib Viatris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nintedanib Viatris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Nintedanib Viatris e para que é utilizado

Nintedanib Viatris contém a substância ativa nintedanib, um medicamento que pertence à classe dos chamados inibidores da tirosina cinase, e é indicado para o tratamento das seguintes doenças:

Fibrose pulmonar idiopática (FPI) em adultos

A FPI é uma doença em que o tecido dos seus pulmões fica mais espesso, rígido e com cicatrizes ao longo do tempo. Como resultado, as cicatrizes reduzem a capacidade de transferir oxigénio dos pulmões para a corrente sanguínea e torna-se difícil respirar fundo. Nintedanib Viatris ajuda a diminuir a formação adicional de cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo em adultos

Para além da FPI, existem outras condições nas quais o tecido dos seus pulmões se torna mais espesso, rígido e com cicatrizes ao longo do tempo (fibrose pulmonar) e que continuam a agravar-se (fenótipo progressivo). Exemplos destas condições são a pneumonite de hipersensibilidade, as DPIs autoimunes (p. ex., DPI associada à artrite reumatoide), a pneumonia intersticial não específica idiopática, a pneumonia intersticial idiopática inclassificável e outras DPIs. Nintedanib Viatris ajuda a diminuir a formação adicional de cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

Doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes progressivas, clinicamente significativas, em crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos de idade

A fibrose pulmonar pode ocorrer em doentes com doença pulmonar intersticial infantil (DPIi). Quando isto acontece, o tecido dos pulmões das crianças e adolescentes fica espessado, rígido e com cicatrizes ao longo do tempo. Nintedanib ajuda a reduzir a formação adicional de cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES) em adultos, adolescentes e crianças com 6 anos ou mais de idade

A esclerose sistémica (ES), também conhecida como esclerodermia (e esclerose sistémica juvenil em crianças e adolescentes), é uma doença autoimune crónica rara que afeta o tecido conjuntivo em muitas partes do corpo. A ES causa fibrose (cicatrizes e rigidez) na pele e noutros órgãos internos,

como os pulmões. Quando os pulmões são afetados pela fibrose, chama-se doença pulmonar intersticial (DPI) e, por isso, a doença designa-se DPI-ES. A fibrose nos pulmões diminui a capacidade de transferir oxigénio para a corrente sanguínea, reduzindo a capacidade respiratória. Nintedanib Viatris ajuda a diminuir a formação adicional de cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

2. O que precisa de saber antes de tomar Nintedanib Viatris

Não tome Nintedanib Viatris

- se está grávida,
- se tem alergia a nintedanib, ao amendoim ou à soja, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Nintedanib Viatris,

- se tem ou tiver tido problemas de fígado,
- se tem ou tiver tido problemas nos rins, ou se tiver sido detetado um aumento da quantidade de proteína na sua urina,
- se tem ou tiver tido problemas hemorrágicos,
- se está a tomar medicamentos para tornar o sangue mais fluido (tais como varfarina, fenprocumon ou heparina) para impedir a coagulação sanguínea,
- se tomar pirfenidona já que esta poderá aumentar o risco de ter diarreia, náuseas, vómitos e problemas de fígado,
- se sofrer ou tiver sofrido de problemas de coração (por exemplo, um ataque cardíaco),
- se tiver tido uma cirurgia recente. Nintedanib pode afetar a forma como as suas feridas cicatrizam. Assim, o tratamento com Nintedanib Viatris será normalmente parado por algum tempo se tiver uma cirurgia. O seu médico irá decidir quando retomar o seu tratamento com este medicamento,
- se sofrer de hipertensão,
- se tiver uma pressão sanguínea anormalmente alta nos vasos sanguíneos dos pulmões (hipertensão pulmonar),
- se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.

Com base nesta informação, o seu médico pode levar a cabo algumas análises ao sangue, por exemplo, para verificar a sua função hepática. O seu médico irá discutir os resultados dessas análises consigo e decidir se lhe pode ser administrado Nintedanib Viatris.

Enquanto tomar este medicamento, informe o seu médico imediatamente

- se tiver diarreia. O tratamento precoce da diarreia é importante (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”);
- se vomitar ou se sentir mal (náuseas);
- se tiver sintomas inexplicáveis tais como amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia), urina escura ou castanha (cor de chá), dor na zona superior lateral direita do estômago (abdómen), sangramento ou formação de nódos negros com mais facilidade do que o normal, ou sensação de cansaço. Estes podem ser sintomas de problemas de fígado graves;
- se tiver dores graves no estômago, febre, arrepios, mal-estar, vómitos ou rigidez ou inchaço abdominal, uma vez que estes podem ser sintomas de um furo na parede do estômago ou dos intestinos (“perfuração gastrointestinal”). Além disso, informe o seu médico se teve úlceras pépticas ou doença diverticular no passado, ou estiver a ser tratado concomitantemente com anti-inflamatórios (AINEs) (utilizados para o alívio da dor e inchaço) ou esteroides (utilizados para a inflamação e alergias), visto que podem aumentar este risco;
- se tiver uma combinação de dor intensa ou cólicas no estômago, sangue vermelho nas fezes ou diarreia, já que estes poderão ser sintomas de uma inflamação intestinal resultante de um fornecimento de sangue inadequado;

- se tiver dores, inchaço, vermelhidão, sensação de calor num membro, uma vez que estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos numa veia (um tipo de vaso sanguíneo);
- se tiver pressão ou dor no peito, tipicamente no lado esquerdo do corpo, dor no pescoço, maxilares, ombro ou braço, um batimento cardíaco acelerado, falta de ar, náuseas e vômitos, uma vez que podem ser sintomas de um ataque cardíaco;
- se tiver alguma hemorragia grave;
- se tiver nódoas negras, hemorragias, febre, fadiga ou confusão. Isto poderá ser um sinal de lesão dos vasos sanguíneos conhecida como microangiopatia trombótica (MAT);
- se tiver sintomas como dor de cabeça, alterações da visão, confusão, convulsões ou outras perturbações neurológicas, como fraqueza num braço ou numa perna, com ou sem tensão arterial elevada. Estes podem ser sintomas de uma doença cerebral chamada síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES).

Crianças e adolescentes

Nintedanib Viatris não deve ser tomado por crianças com menos de 6 anos de idade.

O seu médico pode fazer exames dentários regulares, pelo menos, a cada 6 meses, até o desenvolvimento dos dentes estar completo, e monitorizar o seu crescimento anualmente (imagiologia óssea) enquanto estiver a tomar este medicamento.

Outros medicamentos e Nintedanib Viatris

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos de ervanária e medicamentos obtidos sem receita médica.

Nintedanib Viatris pode interagir com determinados medicamentos. Os seguintes medicamentos são exemplos dos que podem aumentar os níveis de nintedanib no seu sangue, podendo assim aumentar o risco de efeitos indesejáveis (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”):

- um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas (cetoconazol)
- um medicamento utilizado para tratar infeções bacterianas (eritromicina)
- um medicamento que afeta o seu sistema imunitário (ciclosporina)

Os seguintes medicamentos são exemplos dos que podem baixar os níveis de nintedanib no seu sangue e podem assim reduzir a eficácia de Nintedanib Viatris:

- um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose (rifampicina)
- medicamentos para tratar convulsões (carbamazepina, fenitoína)
- um medicamento de ervanária para tratar a depressão (erva de S. João (hipericão))

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não tome este medicamento durante a gravidez, uma vez que pode ser nocivo para o seu bebé e causar defeitos congénitos (de nascença).

Antes de começar o tratamento com Nintedanib Viatris, tem de fazer um teste de gravidez para garantir que não está grávida. Fale com o seu médico.

Contraceção

- As mulheres que possam engravidar têm de utilizar um método contraceutivo altamente eficaz para evitar uma gravidez quando começam a tomar Nintedanib Viatris, enquanto estiverem a tomar Nintedanib Viatris e pelo menos nos 3 meses após parar o tratamento.
- Deverá discutir com o seu médico os métodos contraceutivos mais adequados para si.
- Vômitos e/ou diarreia ou outras perturbações gastrointestinais podem afetar a absorção dos contraceutivos hormonais orais, tais como a pílula, e podem reduzir a sua eficácia. Se isso acontecer, fale com o seu médico sobre um método contraceutivo alternativo mais apropriado.
- Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se engravidar ou se pensa que está grávida durante o tratamento com Nintedanib Viatris.

Amamentação

Não amamente durante o tratamento com Nintedanib Viatris, uma vez que pode existir um risco de danos para a criança amamentada.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Nintedanib Viatris pode ter um efeito reduzido na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não deve conduzir veículos ou utilizar máquinas caso se sinta indisposto.

Nintedanib Viatris contém lecitina de soja

Não tome este medicamento se for alérgico à soja ou ao amendoim (ver secção 2, em “Não tome Nintedanib Viatris”).

3. Como tomar Nintedanib Viatris

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome as cápsulas duas vezes por dia, com aproximadamente 12 horas de intervalo e à mesma hora todos os dias, por exemplo, uma cápsula de manhã e uma cápsula à noite. Isto assegura a manutenção de uma quantidade constante de nintedanib na sua corrente sanguínea. Engula as cápsulas inteiras com água e não as mastigue. É recomendado que tome as cápsulas com alimentos, ou seja, durante ou imediatamente antes ou depois de uma refeição. Não abra nem esmague a cápsula (ver secção 5, em “Como conservar Nintedanib Viatris”). Para facilitar a deglutição, pode tomar as cápsulas com uma pequena quantidade (uma colher de chá) de alimentos moles, frios ou à temperatura ambiente, como puré de maçã ou pudim de chocolate. Deve engolir a cápsula imediatamente, sem mastigar, para garantir que a cápsula permanece intacta.

Adultos

A dose recomendada é de uma cápsula de 100 mg ou uma cápsula de 150 mg duas vezes por dia (num total de 200 mg ou 300 mg por dia).

Não tome mais do que a dose recomendada de 200 mg ou 300 mg por dia.

Caso não tolere a dose recomendada (ver efeitos indesejáveis possíveis na secção 4), o seu médico pode reduzir a dose diária de Nintedanib Viatris ou aconselhá-lo a parar de tomar Nintedanib Viatris. Não reduza a dose nem pare o tratamento por sua iniciativa sem contactar o seu médico primeiro.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose recomendada depende do peso do doente.

Informe o seu médico se, em qualquer altura do tratamento, o peso do doente for inferior a 13,5 kg.

Informe o seu médico se tiver problemas hepáticos.

O seu médico determinará a dose correta. O seu médico poderá ajustar a dose à medida que o tratamento progride.

Se não tolerar a dose recomendada de Nintedanib Viatris cápsulas por dia (ver Efeitos indesejáveis possíveis na secção 4), o seu médico poderá reduzir a dose diária de Nintedanib Viatris.

Não reduza a dose nem interrompa o tratamento sem consultar previamente o seu médico.

Dosagem baseada no peso para nintedanib cápsulas em crianças e adolescentes:

Intervalo de peso em quilogramas (kg)	Dose de nintedanib em miligramas (mg)
13,5 – 22,9 kg	50 mg (duas cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia
23,0 – 33,4 kg	75 mg (três cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia

Intervalo de peso em quilogramas (kg)	Dose de nintedanib em miligramas (mg)
33,5 – 57,4 kg	100 mg (uma cápsula de 100 mg ou quatro cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia
57,5 kg e superior	150 mg (uma cápsula de 150 mg ou seis cápsulas de 25 mg [#]) duas vezes por dia

[#] Nintedanib Viatris apenas está disponível em cápsulas moles de 100 mg e 150 mg. Deste modo, não é possível administrar Nintedanib Viatris a doentes pediátricos que requerem menos de uma dose completa de 100 mg. Caso seja necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos de nintedanib que ofereçam essa opção.

Se tomar mais Nintedanib Viatris do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Nintedanib Viatris

Não tome duas cápsulas ao mesmo tempo caso se tenha esquecido de tomar a sua dose anterior. Deverá tomar a sua próxima dose de Nintedanib Viatris tal como planeado na próxima toma programada recomendada pelo seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Nintedanib Viatris

Não pare de tomar Nintedanib Viatris sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias e durante o período de tempo que o médico lhe tiver indicado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Terá de prestar atenção especial caso sinta os seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento com Nintedanib Viatris:

Diarreia (*muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

A diarreia pode levar à desidratação: uma perda de líquidos e sais importantes (eletrólitos, tais como sódio e potássio) do seu corpo. Aos primeiros sinais de diarreia, beba muitos líquidos e contacte imediatamente o seu médico. Inicie um tratamento antidiarreico apropriado, p. ex. com loperamida, tão rapidamente quanto possível.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante o tratamento com este medicamento.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico.

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Mal-estar (náuseas)
- Dor na parte inferior do corpo (abdómen)
- Resultados anormais nos exames laboratoriais ao fígado

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Vômitos
- Perda de apetite
- Perda de peso
- Hemorragia

- Erupção cutânea
- Dor de cabeça

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Pancreatite
- Inflamação no intestino grosso
- Problemas de fígado graves
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Tensão arterial elevada (hipertensão arterial)
- Icterícia, ou seja, um amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos devido a níveis elevados de bilirrubina
- Comichão
- Ataque cardíaco
- Perda de cabelo (alopecia)
- Aumento da quantidade de proteína na urina (proteinúria)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Insuficiência renal
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)
- Uma doença cerebral com sintomas como dor de cabeça, alterações da visão, confusão, convulsões ou outras perturbações neurológicas, como fraqueza num braço ou numa perna, com ou sem tensão arterial elevada (síndrome de encefalopatia posterior reversível)

Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com um fenótipo progressivo

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Mal-estar (náuseas)
- Vômitos
- Perda de apetite
- Dor na parte inferior do corpo (abdómen)
- Resultados anormais nos exames laboratoriais ao fígado

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Perda de peso
- Tensão arterial elevada (hipertensão arterial)
- Hemorragia
- Problemas de fígado graves
- Erupção cutânea
- Dor de cabeça

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Pancreatite
- Inflamação no intestino grosso
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Icterícia, ou seja, um amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos devido a níveis elevados de bilirrubina
- Comichão
- Ataque cardíaco
- Perda de cabelo (alopecia)
- Aumento da quantidade de proteína na urina (proteinúria)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Insuficiência renal
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)

- Uma doença cerebral com sintomas como dor de cabeça, alterações da visão, confusão, convulsões ou outras perturbações neurológicas, como fraqueza num braço ou numa perna, com ou sem tensão arterial elevada (síndrome de encefalopatia posterior reversível)

Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES)

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Mal-estar (náuseas)
- Vómitos
- Dor na parte inferior do corpo (abdómen)
- Resultados anormais nos exames laboratoriais ao fígado

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Hemorragia
- Pressão arterial elevada (hipertensão arterial)
- Perda de apetite
- Perda de peso
- Dor de cabeça

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Inflamação no intestino grosso
- Problemas de fígado graves
- Insuficiência renal
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Erupção na pele
- Comichão

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Ataque cardíaco
- Pancreatite
- Icterícia, ou seja, um amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos devido a níveis elevados de bilirrubina
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)
- Perda de cabelo (alopecia)
- Aumento da quantidade de proteína na urina (proteinúria)
- Uma doença cerebral com sintomas como dor de cabeça, alterações da visão, confusão, convulsões ou outras perturbações neurológicas, como fraqueza num braço ou numa perna, com ou sem tensão arterial elevada (síndrome de encefalopatia posterior reversível)

Doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes foram semelhantes aos efeitos indesejáveis em doentes adultos.

Fale com o seu médico se tiver quaisquer efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nintedanib Viatris

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o blister que contém as cápsulas está aberto ou que uma cápsula está partida. Se entrar em contacto com o conteúdo da cápsula, lave as mãos imediatamente com água abundante (ver secção 3).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nintedanib Viatris

- A substância ativa é nintedanib.
Cada cápsula mole de Nintedanib Viatris 100 mg contém esilato de nintedanib equivalente a 100 mg de nintedanib.
Cada cápsula mole de Nintedanib Viatris 150 mg contém esilato de nintedanib equivalente a 150 mg de nintedanib.
- Os outros componentes são:
Conteúdo da cápsula: triglicéridos de cadeia média, macroglicéridos láuricos e lecitina de soja (E322).
Invólucro da cápsula: gelatina, glicerol (E422), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).
Impressão preta: goma-laca, óxido de ferro preto (E172), hidróxido de amónio e propilenoglicol (E1520).

Qual o aspeto de Nintedanib Viatris e conteúdo da embalagem

As cápsulas moles de Nintedanib Viatris 100 mg são cápsulas de cor de pêssego, opacas, oblongas, de gelatina mole, marcadas com “JF1”, e com aproximadamente 16 mm x 6 mm.

As cápsulas moles de Nintedanib Viatris 150 mg são cápsulas de cor castanha, opacas, oblongas, de gelatina mole, marcadas com “JF2”, e com aproximadamente 18 mm x 7 mm.

Nintedanib Viatris está disponível em blisters em dose unitária contendo 30 x 1 ou 60 x 1 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

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

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viartis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viartis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.