

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nintedanib Viatris 100 mg capsule moi

Nintedanib Viatris 150 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nintedanib Viatris 100 mg capsule moi

Fiecare capsulă moale conține esilat de nintedanib, echivalent cu nintedanib 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă moale de 100 mg conține lecitină de soia 1,2 mg.

Nintedanib Viatris 150 mg capsule moi

Fiecare capsulă moale conține esilat de nintedanib, echivalent cu nintedanib 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă moale de 150 mg conține lecitină de soia 1,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă).

Nintedanib Viatris 100 mg capsule moi

Nintedanib Viatris 100 mg capsule moi se prezintă sub formă de capsule gelatinoase moi de culoarea piersicii, opace, alungite, inscripționate cu „JF1” și cu dimensiunea de aproximativ 16 mm × 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg capsule moi

Nintedanib Viatris 150 mg capsule moi se prezintă sub formă de capsule gelatinoase moi de culoare maro, opace, alungite, inscripționate cu „JF2” și cu dimensiunea de aproximativ 18 mm × 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nintedanib Viatris este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

De asemenea, Nintedanib Viatris este indicat la adulți pentru tratamentul altor pneumopatii interstițiale difuze cu fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP) (vezi pct. 5.1).

Nintedanib Viatris este indicat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani pentru tratamentul pneumopatiilor interstițiale difuze fibrozante (PID-F) progresive, semnificative clinic (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Nintedanib Viatris este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste pentru tratamentul pneumopatiei interstițiale difuze asociată sclerodermiei (PID-SSc).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți: tratamentul trebuie inițiat de către medici specializați în abordarea terapeutică a bolilor pentru care este aprobat nintedanib.

Pacienți copii și adolescenți: tratamentul trebuie inițiat numai după implicarea unei echipe pluridisciplinare (medici, radiologi, anatomopatologi) cu experiență în diagnosticarea și tratarea pneumopatiilor interstițiale difuze fibrozante (PID-F).

Doze

Adulți

- *Fibroză pulmonară idiopatică (FPI)*
- *Alte pneumopatii interstițiale difuze (PID) fibrozante cronice cu fenotip progresiv*
- *Pneumopatie interstițială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc)*

Doza recomandată este de nintedanib 150 mg de două ori pe zi, administrată la interval de aproximativ 12 ore.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi.

Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare. Dacă este omisă o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Ajustări ale dozei

În afara tratamentului simptomatic, dacă este cazul, abordarea terapeutică a reacțiilor adverse ale nintedanibului (vezi pct. 4.4 și 4.8) ar putea include scăderea dozei și întreruperea temporară a tratamentului până când reacția adversă specifică s-a remis până la niveluri care permit continuarea tratamentului. Tratamentul cu nintedanib poate fi reluat cu doza recomandată (150 mg de două ori pe zi la pacienții adulți) sau cu o doză scăzută (100 mg de două ori pe zi la pacienții adulți). Dacă un pacient adult nu tolerează doze de 100 mg de două ori pe zi, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit.

Dacă diareea, greața și/sau vărsăturile persistă în pofida asistenței medicale adecvate de susținere (care include tratament antiemetic), poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Tratamentul poate fi reluat cu o doză redusă (100 mg de două ori pe zi la pacienții adulți) sau cu doza recomandată (150 mg de două ori pe zi la pacienții adulți). În caz de diaree, greață și/sau vărsături severe care persistă în pofida tratamentului simptomatic, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit (vezi pct. 4.4).

În caz de întreruperi din cauza creșterii concentrațiilor aspartataminotransferazei (AST) sau alaninaminotransferazei (ALT) > 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), după ce transaminazele au revenit la valorile inițiale, tratamentul cu nintedanib poate fi reluat cu o doză scăzută (100 mg de două ori pe zi la pacienții adulți), care poate fi ulterior crescută până la doza recomandată (150 mg de două ori pe zi la pacienții adulți) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pentru recomandări specifice privind reducerea dozei în scopul abordării terapeutice a reacțiilor adverse la copii și adolescenți, vezi Tabelul 1.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

- *Tratamentul pneumopatiilor interstițiale difuze (PID) fibrozante progresive, semnificative clinic*
- *Tratamentul pneumopatiei interstițiale difuze asociate sclerodermiei (PID-SSc)*

Creșterea trebuie monitorizată periodic și se recomandă evaluarea modificărilor plăcilor epifizare prin imagistică osoasă anuală la pacienții cu epifize deschise. Întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere la pacienții care prezintă semne de afectare a creșterii sau modificări ale plăcilor epifizare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Examinarea stomatologică trebuie efectuată cu regularitate, cel puțin o dată la 6 luni, până când dezvoltarea dentiției este finalizată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Doza recomandată de nintedanib la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani depinde de greutatea pacientului și de administrare de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore (vezi Tabelul 1). Doza trebuie ajustată în funcție de greutate pe măsură ce tratamentul progresează.

Tabelul 1: Doza de nintedanib și recomandarea de reducere a dozei în miligrame (mg) în funcție de greutatea corporală în kilograme (kg) la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Interval de greutate corporală	Doza de nintedanib	Recomandare de reducere a dozei* de nintedanib
13,5** - 22,9 kg	50 mg (două capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi	25 mg [#] (o capsulă de 25 mg [#]) de două ori pe zi
23,0 - 33,4 kg	75 mg (trei capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi	50 mg (două capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi
33,5 - 57,4 kg	100 mg (o capsulă de 100 mg sau patru capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi	75 mg (trei capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi
57,5 kg și peste	150 mg (o capsulă de 150 mg sau șase capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi	100 mg (o capsulă de 100 mg sau patru capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi
* Reducerea dozei se recomandă la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh) pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse la copii și adolescenți. Pentru mai multe informații privind abordarea terapeutică a reacțiilor adverse la medicament, vezi mai sus.		
** Greutate corporală sub 13,5 kg: Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care greutatea pacientului scade sub 13,5 kg.		

[#] Nintedanib Viartis este disponibil numai sub formă de capsule moi de 100 mg și 150 mg. Astfel, Nintedanib Viartis nu poate fi administrat pacienților copii și adolescenți care au nevoie de mai puțin de o doză completă de 100 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente care conțin nintedanib și care oferă această opțiune.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)

Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea prealabilă a dozei la pacienții vârstnici. Necesitatea scăderii dozei poate fi mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, în vederea gestionării reacțiilor adverse (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanib nu a fost studiată la pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

Insuficiență hepatică

La pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), doza recomandată de nintedanib este de 100 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. La pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh) se recomandă o doză inițială redusă (vezi tabelul 1). La pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), trebuie să fie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse. Siguranța și eficacitatea nintedanib nu a fost investigată la pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență hepatică clasa B și C conform clasificării Child Pugh. La pacienții adulți, adolescenți și

copii cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) și severă (clasa C conform clasificării Child Pugh) nu se recomandă tratamentul cu nintedanib (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nintedanib nu au fost studiate la pacienți copii cu vârsta sub 6 ani. Prin urmare, tratamentul cu nintedanib al copiilor cu vârsta sub 6 ani nu este recomandat. Nintedanib nu a fost studiat la pacienți cu greutatea sub 13,5 kg și, prin urmare, nu este recomandat la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Nintedanib Viartis este destinat administrării orale. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi cu apă și nu trebuie mestecate. Capsula nu trebuie deschisă sau zdrobită (vezi pct. 6.6). Capsulele de Nintedanib Viartis pot fi administrate cu o cantitate mică (o linguriță) de alimente moi, reci sau la temperatura camerei, de exemplu piure de mere sau budincă de ciocolată, ce trebuie înghițite imediat nemestecate, pentru a exista siguranța că capsula rămâne intactă.

4.3 Contraindicații

- Sarcină (vezi pct. 4.6)
- Hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Acest medicament conține lecitină de soia.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări gastro-intestinale

Diaree

În cadrul studiilor clinice, diareea a fost reacția adversă gastro-intestinală cel mai frecvent raportată (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților, reacția adversă a fost de intensitate ușoară până la moderată și a survenit în primele 3 luni de tratament.

În perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate cazuri grave de diaree care duc la deshidratare și tulburări electrolitice. Pacienții trebuie tratați de la apariția primelor semne prin hidratare adecvată și medicamente antidiareice, de exemplu loperamida, și pot necesita reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Tratamentul cu Nintedanib poate fi reluat cu o doză scăzută sau cu doza recomandată (vezi pct. 4.2). În caz de diaree severă persistentă în pofida tratamentului simptomatic, administrarea nintedanib trebuie oprită.

Greață și vărsături

Greața și vărsăturile au fost reacții adverse gastro-intestinale raportate frecvent (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților cu greață și vărsături, evenimentul a fost de intensitate ușoară până la moderată. În cadrul studiilor clinice, greața a dus la oprirea administrării nintedanib la până la 2,1% dintre pacienți, iar vărsăturile au dus la oprirea administrării nintedanib la până la 1,4% dintre pacienți.

Dacă simptomele persistă în pofida tratamentului de susținere (incluzând tratament antiemetic) adecvat, poate fi necesară scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Tratamentul poate fi reluat cu o doză scăzută sau cu doza recomandată (vezi pct. 4.2 Ajustări ale dozei). În cazul simptomelor severe persistente, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit.

Funcția hepatică

Siguranța și eficacitatea nintedanib nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) sau severă (clasa C conform clasificării Child Pugh). Prin

urmare, tratamentul cu nintedanib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2). Din cauza expunerii crescute, riscul de reacții adverse poate fi crescut la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh). Pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh) trebuie tratați cu o doză redusă de nintedanib (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În asociere cu tratamentul cu nintedanib au fost observate cazuri de leziuni hepatice induse de medicament, inclusiv leziuni hepatice severe cu rezultat letal. Majoritatea evenimentelor hepatice se produc în primele trei luni de tratament. Prin urmare, concentrațiile transaminazelor hepatice și ale bilirubinei trebuie investigate înainte de începerea tratamentului și în prima lună de tratament cu nintedanib. Pacienții trebuie să fie apoi monitorizați la intervale regulate pe durata următoarelor două luni de tratament și apoi periodic, de exemplu la fiecare vizită a pacientului sau după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Creșterile concentrațiilor enzimelor hepatice (ALT, AST, fosfataza alcalină serică (FAL), gama-glutamyltransferaza (GGT), vezi pct. 4.8) și ale bilirubinei au fost reversibile la reducerea sau întreruperea administrării dozei, în majoritatea cazurilor. În cazul în care sunt determinate creșteri ale concentrațiilor transaminazelor (AST sau ALT) $> 3 \times \text{LSVN}$, se recomandă scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu nintedanib, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. După ce transaminazele au revenit la valorile inițiale, tratamentul cu nintedanib poate fi reluat cu doza recomandată sau cu o doză scăzută, care poate fi ulterior crescută până la doza recomandată (vezi pct. 4.2 Ajustări ale dozei). În cazul în care orice creșteri ale valorilor analizelor hepatice sunt asociate cu semne clinice sau simptome de afectare hepatică, de exemplu icter, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit în mod permanent. Trebuie căutate cauzele alternative ale creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice.

Pacienții adulți cu o greutate corporală scăzută ($< 65 \text{ kg}$), pacienții asiatici și femeile prezintă un risc mai crescut de creșteri ale enzimelor hepatice. Expunerea la nintedanib a crescut liniar cu vârsta pacientului, ceea ce poate duce de asemenea la un risc mai mare de apariție a creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice (vezi pct. 5.2). Se recomandă monitorizarea strictă la pacienții care prezintă factori de risc de acest tip.

Funcția renală

În timpul utilizării nintedanib au fost raportate cazuri de disfuncție renală/insuficiență renală, uneori cu rezultat letal (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu nintedanib, acordând o atenție specială pacienților care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală/insuficiență renală. În caz de disfuncție renală/insuficiență renală, trebuie avută în vedere ajustarea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Hemoragie

Inhibarea receptorilor pentru factorul de creștere endotelial vascular (RFCEV) ar putea fi asociată cu un risc crescut de hemoragie.

Pacienții cu risc cunoscut de hemoragie, incluzând pacienții cu predispoziție congenitală la hemoragie sau pacienții cărora li s-a administrat o doză integrală de tratament anticoagulant, nu au fost incluși în studiile clinice. În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate evenimente hemoragice non-grave și grave, dintre care unele au fost letale (inclusiv la pacienții cu sau fără tratament concomitent cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanib numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

Evenimente tromboembolice arteriale

Pacienții cu antecedente recente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral au fost excluși din studiile clinice. În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți adulți, evenimentele tromboembolice

arteriale au fost mai puțin frecvent raportate (nintedanib 2,5% față de placebo 0,7% pentru INPULSIS; nintedanib 0,9% față de placebo 0,9% pentru INBUILD; nintedanib 0,7% față de placebo 0,7% pentru SENCIS). În cadrul studiilor clinice INPULSIS, un procent mai mare de pacienți au prezentat infarct miocardic în grupul căruia i s-a administrat nintedanib (1,6%) comparativ cu grupul căruia i s-a administrat placebo (0,5%), în timp ce reacțiile adverse care reflectă cardiopatia ischemică au fost echilibrate între grupurile cu nintedanib și placebo. În cadrul studiului clinic INBUILD, infarctul miocardic a fost observat cu frecvență scăzută: nintedanib 0,9% față de placebo 0,9%. În cadrul studiului clinic SENCIS, infarctul miocardic a fost observat cu frecvență scăzută în grupul cu administrare de placebo (0,7%) și nu a fost observat în grupul de tratament cu nintedanib. Se impune prudență atunci când se administrează tratamentul la pacienții cu risc cardiovascular crescut, incluzând arteriopatie coronariană diagnosticată. Întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere la pacienții care dezvoltă semne și simptome de ischemie miocardică acută.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării nintedanib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Tromboembolie venoasă

În cadrul studiilor clinice nu s-a observat un risc crescut de tromboembolie venoasă la pacienții tratați cu nintedanib. Din cauza mecanismului de acțiune al nintedanib, pacienții ar putea prezenta un risc crescut de evenimente tromboembolice.

Perforații gastro-intestinale și colită ischemică

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți adulți, procentul pacienților care au prezentat perforații a fost de până la 0,3% în ambele grupuri de tratament. Din cauza mecanismului de acțiune al nintedanib, pacienții ar putea prezenta un risc crescut de perforații gastro-intestinale. În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de perforații gastro-intestinale și de colită ischemică, dintre care unele au fost letale. Se impune prudență deosebită atunci când se administrează tratamentul la pacienții cărora li s-au efectuat anterior intervenții chirurgicale abdominale, la pacienții cu antecedente de ulcer gastro-duodenal, boală diverticulară sau cărora li se administrează concomitent corticosteroizi sau AINS. Administrarea nintedanibului trebuie începută la cel puțin 4 săptămâni după o intervenție chirurgicală abdominală. Tratamentul cu nintedanib trebuie oprit permanent la pacienții care dezvoltă perforație gastro-intestinală sau colită ischemică. În mod excepțional, administrarea nintedanibului poate fi reluată după remisiunea completă a colitei ischemice și evaluarea atentă a stării pacientului și a altor factori de risc.

Proteinurie și microangiopatie trombotică

După punerea pe piață a fost raportat un număr foarte mic de cazuri de proteinurie, cu sau fără afectarea funcției renale. Constatările histologice în cazurile individuale au fost în concordanță cu microangiopatia glomerulară, cu sau fără trombi renali. A fost observată remiterea simptomelor după oprirea administrării nintedanib, cu proteinurie reziduală în unele cazuri. La pacienții care dezvoltă semne sau simptome de sindrom nefrotic trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Inhibitorii căii FCEV au fost asociați cu microangiopatie trombotică (MAT), inclusiv câteva cazuri foarte izolate raportate pentru nintedanib. Dacă apar constatări de laborator sau clinice asociate cu MAT la un pacient căruia i se administrează nintedanib, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit și trebuie să se efectueze o evaluare minuțioasă pentru depistarea MAT.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

După punerea pe piață au fost raportate unele cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). SEPR este o tulburare neurologică (confirmată cu ajutorul procedurilor de imagistică prin rezonanță magnetică) ce se poate manifesta prin cefalee, hipertensiune arterială, tulburări de vedere, criză convulsivă, letargie, confuzie și alte afectări vizuale și neurologice și care poate avea rezultat letal. S-a raportat prezența SEPR în asociere cu alți inhibitori ai FCEV. Dacă se suspicionează SEPR, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit. Nu există experiență privind reinițierea tratamentului cu nintedanib la pacienți care au manifestat anterior SEPR, iar decizia reinițierii este la latitudinea medicului.

Hipertensiune arterială

Administrarea nintedanibului poate crește tensiunea arterială. Măsurarea tensiunii arteriale sistemice trebuie efectuată periodic, conform indicațiilor clinice.

Hipertensiune pulmonară

Datele privind utilizarea nintedanibului la pacienții cu hipertensiune pulmonară sunt limitate. Pacienții cu hipertensiune pulmonară semnificativă (indice cardiac ≤ 2 l/min și m^2 sau cu administrare parenterală de epoprostenol/treprostinil sau cu insuficiență cardiacă dreaptă semnificativă) au fost excluși din studiile clinice INBUILD și SENSICIS.

Nintedanib nu trebuie administrat pacienților cu hipertensiune pulmonară severă. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu hipertensiune pulmonară de intensitate ușoară până la moderată.

Complicații ale vindecării plăgii

În cadrul studiilor clinice nu s-a observat o frecvență crescută a tulburărilor legate de vindecarea plăgii. Pe baza mecanismului de acțiune, nintedanib poate afecta vindecarea plăgii. Nu s-au efectuat studii specifice care să investigheze efectul nintedanib asupra vindecării plăgii. Ca urmare, tratamentul cu nintedanib trebuie început sau – în cazul întreruperii perioperatorii – reluat numai în funcție de evaluarea clinică a vindecării adecvate a plăgii.

Administrare concomitentă cu pirfenidonă

În cadrul unui studiu farmacocinetic specific, tratamentul concomitent cu nintedanib și pirfenidonă a fost investigat la pacienți cu FPI. Pe baza acestor rezultate, nu există dovezi ale unei interacțiuni farmacocinetice medicamentoase relevante între nintedanib și pirfenidonă atunci când sunt administrate în asociere (vezi pct. 5.2). Dată fiind similaritatea profilurilor de siguranță pentru ambele medicamente, pot fi așteptate reacții adverse cu efect aditiv, inclusiv reacții adverse gastro-intestinale și hepatice. Raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent cu pirfenidonă nu a fost stabilit.

Efectul asupra intervalului QT

În cadrul programului de studii clinice privind nintedanib, nu s-au observat dovezi privind prelungirea intervalului QT (pct. 5.1). Deoarece se cunoaște faptul că alți inhibitori de tirozin-kinază exercită un efect asupra intervalului QT, se impune prudență atunci când se administrează nintedanib la pacienți care pot prezenta o prelungire a intervalului QTc.

Reacții alergice

Nintedanib Viartis conține lecitină de soia. Produsele alimentare pe bază de soia sunt cunoscute prin faptul că provoacă reacții alergice, incluzând anafilaxie severă la persoane cu alergii la soia (vezi pct. 4.3). Pacienții cu alergii cunoscute la proteinele din arahide prezintă un risc crescut de reacții severe la produsele pe bază de soia.

Copii și adolescenți

Datele privind utilizarea nintedanib la pacienți copii și adolescenți sunt limitate la un subset de mici dimensiuni de pneumopatii interstițiale difuze fibrozante (vezi pct. 5.1). Acest subset nu acoperă toate etiologiile asociate cu pneumopatia interstițială difuză fibrozantă progresivă la pacienții copii și adolescenți.

Există un grad ridicat de incertitudine în ceea ce privește magnitudinea beneficiului tratamentului la pacienții copii și adolescenți față de adulți.

Măsurile de precauție menționate mai sus pentru pacienții adulți trebuie respectate și în cazul pacienților copii și adolescenți.

Pentru recomandări specifice privind reducerea dozei la copii și adolescenți, vezi Tabelul 1.

Particularitățile pentru copii și adolescenți sunt prezentate mai jos:

Dezvoltare și creștere osoasă

În studiile preclinice au fost observate modificări reversibile ale plăcilor epifizare (vezi pct. 5.3). În studiul clinic pediatric, nu au fost observate reduceri semnificative ale vitezei de creștere în perioada în care li s-a administrat nintedanib. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți.

Creșterea trebuie monitorizată periodic și se recomandă evaluarea modificărilor plăcilor epifizare prin imagistică osoasă anuală la pacienții cu epifize deschise. Trebuie să fie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care dezvoltă semne de afectare a creșterii sau de modificare a plăcilor epifizare.

Tulburări ale dezvoltării dinților

În studiile preclinice au fost observate tulburări ale dezvoltării dinților (vezi pct. 5.3). În studiul clinic pediatric, nu a fost confirmat riscul de tulburări ale dezvoltării dinților.

Ca măsură de precauție, examinarea stomatologică trebuie efectuată cu regularitate, cel puțin o dată la 6 luni, până când dezvoltarea dentiției este finalizată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Glicoproteina P (gp-P)

Nintedanib este un substrat al gp-P (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu ketoconazol, un inhibitor puternic al gp-P, a determinat creșterea expunerii la nintedanib de 1,61 ori pe baza ASC și de 1,83 ori pe baza C_{max} , în cadrul unui studiu specific privind interacțiunile medicamentoase. În cadrul unui studiu privind interacțiunile medicamentoase în care s-a administrat rifampicină, un inductor puternic al gp-P, expunerea la nintedanib a scăzut la 50,3% pe baza ASC și la 60,3% pe baza C_{max} , după administrarea concomitentă a rifampicinei, comparativ cu monoterapia cu nintedanib. În cazul în care se administrează concomitent cu nintedanib, inhibitorii puternici ai gp-P (de exemplu ketoconazol, eritromicină sau ciclosporină) pot crește expunerea la nintedanib. În aceste cazuri, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru determinarea tolerabilității la nintedanib. În cadrul abordării terapeutice a reacțiilor adverse poate fi necesară întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu nintedanib (vezi pct. 4.2).

Inductorii puternici ai gp-P (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină și sunătoare) pot scădea expunerea la nintedanib. Trebuie avută în vedere selectarea unui medicament concomitent alternativ, cu potențial de inducție al gp-P absent sau minim.

Sistemul enzimatic al citocromului (CYP)

Numai un procent minor din metabolizarea nintedanibului s-a efectuat pe calea citocromului CYP. Nintedanib și metaboliții acestuia, partea acidă liberă BIBF 1202 și glucuroconjugatul acestuia, BIBF 1202 glucuronid, nu au determinat inhibiția sau inducția izoenzimelor CYP în cadrul studiilor preclinice (vezi pct. 5.2). Prin urmare, probabilitatea interacțiunilor medicamentoase cu nintedanib pe baza metabolismului CYP este considerată a fi scăzută.

Administrare concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă de nintedanib și contraceptive hormonale orale nu a determinat modificarea parametrilor farmacocinetici ai contraceptivelor hormonale orale într-o măsură relevantă (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă de nintedanib cu bosentan nu a determinat modificări ale parametrilor farmacocinetici ai nintedanib (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție la femei

Nintedanib poate provoca afectare fetală la om (vezi pct. 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu nintedanib și să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente la începutul tratamentului, pe parcursul acestuia și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de nintedanib. Nintedanib nu afectează în mod relevant expunerea plasmatică la etinilestradiol și levonorgestrel (vezi pct. 5.2). Eficacitatea contraceptivelor hormonale orale poate fi compromisă prin vărsături și/sau diaree sau alte afecțiuni în care absorbția poate fi afectată. Femeilor care iau contraceptive hormonale orale și care prezintă aceste afecțiuni trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă cu eficacitate ridicată.

Sarcina

Nu există informații privind utilizarea nintedanib la femeile gravide, dar studiile preclinice la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în cazul administrării acestei substanțe active (vezi pct. 5.3). Având în vedere faptul că nintedanib poate provoca afectare fetală și la om, nu trebuie utilizat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3) și trebuie efectuate teste de sarcină înaintea tratamentului cu nintedanib și în timpul tratamentului, după caz.

Trebuie să li se recomande pacientelor să anunțe medicul sau farmacistul dacă rămân gravide în timpul tratamentului cu nintedanib.

Dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce i se administrează nintedanib, tratamentul trebuie oprit și aceasta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu există informații cu privire la excreția nintedanib și a metaboliților acestuia în laptele uman. Studiile preclinice au demonstrat că mici cantități de nintedanib și metaboliți ai acestuia ($\leq 0,5\%$ din doza administrată) au fost excretate în lapte la femelele de șobolan aflate în perioada de lactație. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu nintedanib.

Fertilitatea

Pe baza investigațiilor preclinice, nu există dovezi privind afectarea fertilității masculine (vezi pct. 5.3). Din studiile de toxicitate subcronică și cronică, nu există dovezi privind afectarea fertilității la femelele de șobolan la niveluri de expunere sistemică comparabile cu doza maximă recomandată la om (DMRO) de 150 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nintedanib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Se recomandă prudență atunci când pacienții conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu nintedanib.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice și în experiența ulterioară punerii medicamentului pe piață, cel mai frecvent raportate reacții adverse asociate cu administrarea nintedanibului au inclus diaree, greață și vărsături, durere abdominală, apetit alimentar scăzut, scădere ponderală și creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice. Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse selectate, vezi pct. 4.4.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă un rezumat al reacțiilor adverse la medicament (RAM) în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de categoria de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Rezumatul RAM în funcție de categoria de frecvență

Clasificare pe aparate, sisteme și organe termen preferat	Frecvență		
	Fibroză pulmonară idiopatică	Alte PID cu fenotip fibrozant progresiv	Pneumopatie interstițială difuză asociată sclerodermiei
Tulburări hematologice și limfatice			
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție			
Scădere ponderală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Apetit alimentar scăzut	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Deshidratare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace			
Infarct miocardic	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare			
Sângerare (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Anevrisme și disecții arteriale	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută

Clasificare pe aparate, sisteme și organe termen preferat	Frecvență		
	Fibroză pulmonară idiopatică	Alte PID cu fenotip fibrozant progresiv	Pneumopatie interstițială difuză asociată sclerodermiei
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Vărsături	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Colită	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare			
Afectare hepatică indusă de medicament	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creștere a concentrației alaninaminotransferazei (ALT)	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Creștere a concentrației aspartataminotransferazei (AST)	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creștere a concentrației gama glutamiltransferazei (GGT)	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperbilirubinemie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Creștere a concentrației fosfatazei alcaline serice (FAL)	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Alopecie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
Proteinurie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută

Descrierea anumitor reacții adverse

Diaree

În cadrul studiilor clinice (vezi pct. 5.1), diareea a reprezentat evenimentul gastro-intestinal raportat cel mai frecvent. La majoritatea pacienților, evenimentul a fost de intensitate ușoară până la moderată. Mai mult de două treimi dintre pacienții care au prezentat diaree au raportat prima manifestare a acesteia încă din primele trei luni de tratament. La majoritatea pacienților, gestionarea evenimentelor a inclus tratamentul anti-diareic, scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Evenimentele de diaree raportate în cadrul studiilor clinice sunt prezentate în Tabelul 3:

Tabelul 3: Diareea în cadrul studiilor clinice, în decurs de 52 săptămâni

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Diaree	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Diaree severă	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Diaree care a dus la reducerea dozei de nintedanib	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Diaree care a dus la oprirea administrării nintedanib	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice

În cadrul studiilor INPULSIS, creșteri ale concentrațiilor enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4) au fost raportate la 13,6% comparativ cu 2,6% dintre pacienții tratați cu nintedanib, respectiv placebo. În cadrul studiului clinic INBUILD, creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice a fost raportată la 22,6% comparativ cu 5,7% dintre pacienții tratați cu nintedanib, respectiv placebo. În cadrul studiului clinic SENSCIS, creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice a fost raportată la 13,2% comparativ cu 3,1% dintre pacienții tratați cu nintedanib, respectiv placebo. Creșterile concentrațiilor enzimelor hepatice au fost reversibile și nu au fost asociate cu boală hepatică cu manifestări clinice.

Pentru informații ulterioare privind grupe speciale de pacienți, măsuri recomandate și ajustări ale dozelor în caz de diaree și creșteri ale concentrațiilor enzimelor hepatice, vezi pct. 4.4 și, respectiv, 4.2.

Sângerare

În cadrul studiilor clinice, frecvența pacienților care au prezentat sângerare a fost ușor mai crescută la pacienții tratați cu nintedanib sau comparabilă între grupurile de tratament (nintedanib 10,3% comparativ cu placebo 7,8% pentru INPULSIS; nintedanib 11,1% comparativ cu placebo 12,7% pentru INBUILD; nintedanib 11,1% comparativ cu placebo 8,3% pentru SENSCIS). Epistaxisul non-grav a fost evenimentul hemoragic raportat cel mai frecvent. Evenimentele hemoragice grave au survenit cu frecvențe scăzute în cele 2 grupuri de tratament (nintedanib 1,3% comparativ cu placebo 1,4% pentru INPULSIS; nintedanib 0,9% comparativ cu placebo 1,5% pentru INBUILD; nintedanib 1,4% comparativ cu placebo 0,7% pentru SENSCIS).

Evenimentele de sângerare raportate ulterior punerii medicamentului pe piață includ, fără limitare, sistemele gastro-intestinal, respirator și nervos central, cel mai frecvent fiind raportate la nivel gastro-intestinal (vezi pct. 4.4).

Proteinurie

În cadrul studiilor clinice, frecvența pacienților care au prezentat proteinurie a fost scăzută și comparabilă între grupurile de tratament (nintedanib 0,8% comparativ cu placebo 0,5% pentru INPULSIS; nintedanib 1,5% comparativ cu placebo 1,8% pentru INBUILD; nintedanib 1,0% comparativ cu placebo 0,0% pentru SENSCIS). Sindromul nefrotic nu a fost raportat în studiile clinice. După punerea pe piață a fost raportat un număr foarte mic de cazuri de proteinurie, cu sau fără afectarea funcției renale. Constatările histologice în cazurile individuale au fost în concordanță cu microangiopatia glomerulară, cu sau fără trombi renali. A fost observată remiterea simptomelor după oprirea administrării nintedanib, cu proteinurie reziduală în unele cazuri. La pacienții care dezvoltă semne sau simptome de sindrom nefrotic trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele privind siguranța nintedanib la copii și adolescenți sunt limitate.

În total au fost tratați 39 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 24 de săptămâni, urmat de

tratament în regim deschis cu nintedanib, cu durată variabilă (vezi pct. 5.1). În concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții adulți cu FPI, alte PID cu fenotip fibrozant progresiv și PID-SSc, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la nintedanib în perioada controlată cu placebo au fost diaree (38,5%), vărsături (26,9%), greață (19,2%), durere abdominală (19,2%) și cefalee (11,5%).

Tulburările hepatobiliare raportate la nintedanib în perioada controlată cu placebo au fost leziune hepatică (3,8%) și creștere a valorilor rezultatelor la testul funcțional hepatic (3,8%). Din cauza datelor limitate, nu se știe sigur dacă riscul de leziune hepatică indusă de medicament este similar la copii și adolescenți comparativ cu riscul la adulți (vezi pct. 4.4).

Pe baza constatărilor preclinice, dezvoltarea osoasă, creșterea și dezvoltarea dinților au fost monitorizate drept riscuri potențiale în studiul clinic efectuat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.3).

Procentul de pacienți cu modificări patologice apărute sub tratament la nivelul plăcilor epifizare, care a fost similar în toate grupurile de tratament în săptămâna 24 (7,7% în ambele grupuri de tratament). Până în săptămâna 52, procentul de pacienți cu constatări patologice a fost pentru nintedanib/nintedanib: 11,5% și pentru placebo/nintedanib: 15,4%.

Procentul de pacienți cu modificări patologice apărute sub tratament la examinare sau imagistică stomatologică, care a fost de 46,2% în grupul cu nintedanib și de 38,5% în grupul cu placebo până în săptămâna 24. Până în săptămâna 52, procentul de pacienți cu modificări patologice a fost pentru nintedanib/nintedanib: 50,0% și pentru placebo/nintedanib: 46,2%.

Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți. Există incertitudini în ceea ce privește impactul potențial asupra creșterii, dezvoltării dinților, pubertății și riscul de leziune hepatică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există antidot specific sau tratament pentru supradozajul cu nintedanib. În cadrul programului oncologic, doi pacienți au prezentat un supradozaj de maxim 600 mg de două ori pe zi, timp de cel mult opt zile. Reacțiile adverse observate au fost compatibile cu profilul de siguranță cunoscut al nintedanib, și anume creșteri ale concentrațiilor enzimelor hepatice și simptome gastro-intestinale. Ambii pacienți și-au revenit după aceste reacții adverse. În cadrul studiului INPULSIS, un pacient a fost expus accidental la o doză zilnică de 600 mg, timp de 21 de zile în total. A apărut un eveniment advers (rinofaringită) care nu a fost grav și care s-a remis pe parcursul perioadei de dozare incorectă, fără raportarea altor evenimente. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie adoptate măsurile de susținere generale, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EX09

Mecanism de acțiune

Nintedanib este un inhibitor de tirozin-kinază cu moleculă mică, acțiunea sa inhibitorie incluzând receptorii factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFR) α și β , receptorii factorului de

creștere fibroblastic (FGFR) 1-3 și RFCEV 1-3. În plus, nintedanibul inhibă kinazele Lck (tirozin-protein-kinaza specifică limfocitelor), Lyn (tirozin-protein-kinaza lyn), Src (proto-oncogenă tirozin-protein-kinază src) și CSF1R (receptorul factorului 1 de stimulare a coloniilor). Nintedanib se leagă competitiv de situsul de legare a adenozin trifosfatului (ATP) al acestor kinaze și blochează cascadele de semnalizare intracelulară, care s-a demonstrat că sunt implicate în patogeneza remodelării țesutului fibrotic în pneumopatiile interstițiale difuze.

Efecte farmacodinamice

În cadrul studiilor *in vitro* efectuate cu utilizarea de celule umane s-a demonstrat că nintedanib inhibă procesele care se presupune că sunt implicate în inițierea patogenezei fibrotice, eliberarea mediatorilor pro-fibrotici din celulele monocitare sanguine periferice și polarizarea macrofagelor în macrofage activate alternativ. S-a demonstrat că nintedanib inhibă procesele fundamentale din fibroza organică, proliferarea și migrarea fibroblaștilor și transformarea în fenotip de miofibroblaști activi și secreția matricei extracelulare. În studiile la animale cu modele multiple de FPI, SSc/PID-SSc, PID asociată poliartritei reumatoide (PR) și fibroză ale altor organe, nintedanib a prezentat efecte antiinflamatorii și antifibrotice la nivel pulmonar, cutanat, cardiac, renal și hepatic. De asemenea, nintedanib a exercitat o activitate la nivel vascular. A redus apoptoza celulelor endoteliale microvasculare dermice și a atenuat remodelarea vasculară pulmonară prin reducerea proliferării celulelor musculare netede la nivel vascular, a grosimii pereților vaselor de sânge pulmonare și a procentului de vase de sânge pulmonare obstrucționate.

Eficacitate și siguranță clinică

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI)

Eficacitatea clinică a nintedanib a fost studiată la pacienți cu FPI în cadrul a două studii clinice de fază III, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu design identic (INPULSIS-1 (1 199.32) și INPULSIS-2 (1 199.34)). Pacienții cu o valoare prezisă a CVF la momentul inițial < 50% sau cu capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (DLCO, corectată pentru valoarea hemoglobinei) < 30% din valoarea prezisă la momentul inițial au fost excluși din studiile clinice. Pacienții au fost randomizați în raport 3:2 pentru a li se administra tratament cu nintedanib 150 mg sau placebo de două ori pe zi, timp de 52 de săptămâni.

Obiectivul primar a fost rata anuală de declin a capacității vitale forțate (CVF). Obiectivele secundare cheie au fost modificarea, față de valoarea inițială, a scorului total în chestionarul respirator Saint George (*Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)) la 52 săptămâni și timpul până la prima exacerbare acută a FPI.

Rata anuală de declin a CVF

Rata anuală de declin a CVF (în ml) a fost semnificativ scăzută la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Efectul tratamentului a fost similar în ambele studii clinice. Vezi Tabelul 4 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

Tabelul 4: Rata anuală de declin a CVF (ml) în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora – grupul de pacienți tratați

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți analizați	204	309	219	329	423	638
Rata ¹ (SE) de declin în decurs de 52 săptămâni	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Comparație cu placebo						
Diferență ¹		125,3		93,7		109,9
ÎI 95%		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
Valoarea p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

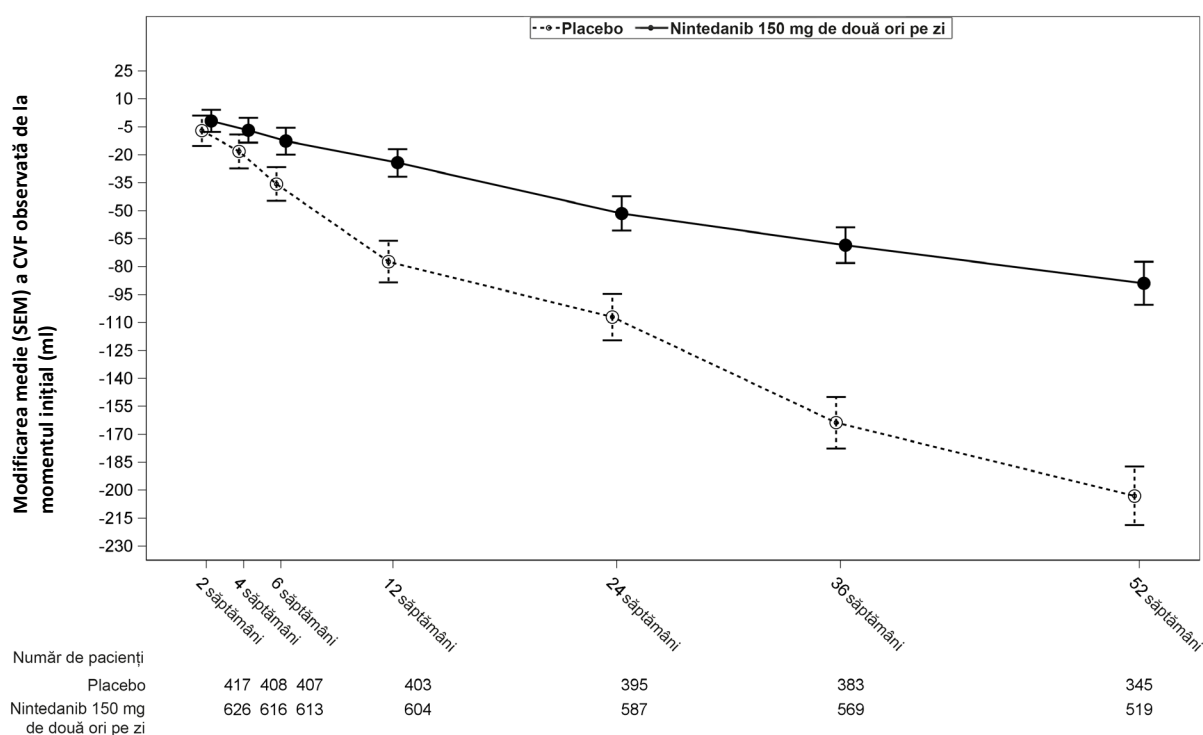
¹ Estimat pe baza unui model de coeficient de regresie aleatoriu.

ÎI: interval de încredere

În cadrul unei analize de sensibilitate în care s-a presupus că la pacienții cu date lipsă în săptămâna 52 declinul CVF după ultima valoare observată ar fi identică la toți pacienții cărora li s-a administrat placebo, diferența ajustată în ceea ce privește rata anuală a declinului între nintedanib și placebo a fost de 113,9 ml/an (ÎI 95% 69,2; 158,5) în cadrul studiului INPULSIS-1 și de 83,3 ml/an (ÎI 95% 37,6; 129,0) în cadrul studiului INPULSIS-2.

Vezi Figura 1 pentru evoluția în timp a modificărilor față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament, pe baza analizei cumulate a datelor din studiile INPULSIS-1 și INPULSIS-2.

Figura 1: Modificarea CVF medii (SEM) observate față de valoarea inițială (ml) în timp, în cadrul studiilor cumulate INPULSIS-1 și INPULSIS-2



bid = de două ori pe zi

Analiza pacienților cu răspuns CVF

În ambele studii INPULSIS, procentul de pacienți cu răspuns CVF, definiți ca pacienți cu un declin absolut al CVF mai mic de 5% din valoarea prezisă (un prag de referință a riscului crescut de mortalitate în FPI) a fost semnificativ mai mare la grupul cu nintedanib comparativ cu placebo. Rezultate similare au fost observate în analize în care s-a utilizat un prag conservativ de 10%. Vezi Tabelul 5 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

Tabelul 5: Procentul pacienților cu răspuns CVF la 52 săptămâni în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora – grupul de pacienți tratați

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți analizați	204	309	219	329	423	638

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Prag de 5%						
Număr (%) de pacienți cu răspuns CVF ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparație cu placebo						
Raportul probabilităților		1,85		1,79		1,84
Î 95%		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
Valoarea p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
Prag de 10%						
Număr (%) de pacienți cu răspuns CVF ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparație cu placebo						
Raportul probabilităților		1,91		1,29		1,58
Î 95%		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
Valoarea p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacienții responderi sunt acei pacienți care au prezentat un declin absolut a CVF mai mic de 5% sau mai mic de 10% din valoarea prezisă, în funcție de prag și de evaluarea CVF la 52 de săptămâni.

² Pe baza unei regresii logistice.

Timpul până la progresie (declin absolut al CVF $\geq$ 10% din prezis sau deces)

În ambele studii clinice INPULSIS, riscul progresiei a fost scăzut, în mod semnificativ din punct de vedere statistic, pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu nintedanib comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. În cadrul analizei datelor cumulate, RR a fost de 0,60, ceea ce indică o scădere a riscului de progresie cu 40% pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu nintedanib comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Tabelul 6: Frecvența pacienților cu declin absolut a CVF $\geq$ 10% din prezis sau deces pe parcursul celor 52 săptămâni și intervalul de timp până la progresie, în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora – grupul de pacienți tratați

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți cu risc	204	309	219	329	423	638
Pacienți cu evenimente, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparație cu placebo ¹						
Valoarea p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Raportul riscului ³		0,53		0,67		0,60
Î 95%		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Pe baza datelor colectate, până la 372 de zile (52 de săptămâni + o marjă de 7 zile).

² Pe baza unui test log-rank.

³ Pe baza unui model de regresie Cox.

Modificarea scorului total al SGRQ față de valoarea inițială în săptămâna 52

În cadrul analizei cumulate a datelor provenite din studiile clinice INPULSIS, scorurile SGRQ inițiale au fost 39,51 în grupul cu nintedanib și 39,58 în grupul cu placebo. Modificarea medie estimată față valoarea inițială în săptămâna 52, în ceea ce privește scorul total SGRQ, a fost mai mică în grupul cu nintedanib (3,53) comparativ cu grupul cu placebo (4,96), cu o diferență între grupurile de tratament de -1,43 (Î 95%: -3,09; 0,23; $p = 0,0923$). În general, efectul nintedanib asupra calității vieții legată de starea de sănătate conform măsurătorii efectuate prin scorul total al SGRQ este modest, ceea ce indică o agravare mai redusă comparativ cu placebo.

Intervalul de timp până la prima exacerbare acută a FPI

În cadrul analizei cumulate a datelor provenite din studiile clinice INPULSIS s-a observat un risc mai scăzut, din punct de vedere numeric, de apariție a primei exacerbari acute la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo. Vezi Tabelul 7 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

Tabelul 7: Frecvența pacienților cu exacerbari acute ale FPI pe parcursul celor 52 săptămâni și analiza intervalului de timp până la apariția primei exacerbari, pe baza evenimentelor raportate de către investigator, în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora – grupul de pacienți tratați

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți cu risc	204	309	219	329	423	638
Pacienți cu evenimente, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparatie cu placebo ¹						
Valoarea p^2		0,6728		0,0050		0,0823
Raportul riscului ³		1,15		0,38		0,64
Î 95%		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Pe baza datelor recoltate, până la 372 de zile (52 de săptămâni + o marjă de 7 zile).

² Pe baza unui test log-rank.

³ Pe baza unui model de regresie Cox.

În cadrul unei analize prespecificate de sensibilitate, frecvența pacienților cu cel puțin o exacerbare validată, apărută în decurs de 52 săptămâni, a fost mai mică în grupul cu nintedanib (1,9% dintre pacienți) comparativ cu grupul cu placebo (5,7% dintre pacienți). Analiza intervalului de timp până la apariția evenimentelor validate privind exacerbara utilizând datele cumulate a avut drept rezultat un raport al riscului (RR) de 0,32 (Î 95% 0,16; 0,65; $p = 0,0010$).

Analiza privind supraviețuirea

În analiza cumulată prespecificată a datelor privind supraviețuirea în cadrul studiilor clinice INPULSIS, mortalitatea globală în decurs de 52 de săptămâni a fost mai mică în grupul cu nintedanib (5,5%) comparativ cu grupul cu placebo (7,8%). Analiza intervalului de timp până la deces a determinat un RR de 0,70 (Î 95% 0,43; 1,12; $p = 0,1399$). Rezultatele tuturor obiectivelor privind supraviețuirea (de exemplu mortalitatea în timpul tratamentului și mortalitatea de cauză respiratorie) au demonstrat o diferență numerică constantă în favoarea nintedanib.

Tabelul 8: Mortalitatea de orice cauză pe parcursul celor 52 săptămâni în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora – grupul de pacienți tratați

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți cu risc	204	309	219	329	423	638
Pacienți cu evenimente, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparație cu placebo ¹						
Valoarea p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Raportul riscului ³		0,63		0,74		0,70
Î 95%		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Pe baza datelor colectate, până la 372 de zile (52 de săptămâni + o marjă de 7 zile).

² Pe baza unui test log-rank.

³ Pe baza unui model de regresie Cox.

Tratament pe termen lung cu nintedanib la pacienți cu FPI (INPULSIS-ON)

Un studiu de extensie în regim deschis efectuat cu nintedanib a inclus 734 de pacienți cu FPI. Pacienților care au finalizat perioada de tratament cu durată de 52 săptămâni în cadrul unui studiu INPULSIS li s-a administrat tratament cu nintedanib în regim deschis în studiul de extensie INPULSIS-ON. Timpul median de expunere pentru pacienții tratați cu nintedanib atât în studiul INPULSIS, cât și în studiul INPULSIS-ON a fost de 44,7 luni (interval 11,9-68,3). Obiectivele exploratorii ale eficacității au inclus rata anuală de declin a CVF în decurs de 192 săptămâni, care a fost de -135,1 (5,8) ml/an la toți pacienții tratați și a fost în concordanță cu rata anuală de declin a CVF la pacienții tratați cu nintedanib în studiile INPULSIS de fază III (-113,6 ml pe an). Profilul de evenimente adverse al nintedanib în cadrul studiului INPULSIS-ON a fost în concordanță cu cel din studiile INPULSIS de fază III.

Pacienți cu FPI cu afectare a funcției pulmonare în stadiu avansat (INSTAGE)

INSTAGE a fost un studiu clinic multicentric, internațional, prospectiv, randomizat, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele de tratament, efectuat la pacienți cu FPI cu afectare a funcției pulmonare în stadiu avansat ($DLCO \leq 35\%$ din valoarea prezisă), cu durată de 24 de săptămâni. 136 pacienți au fost tratați cu nintedanib în monoterapie. Obiectivul primar a indicat o reducere a scorului total la Chestionarul respirator St. George (SGRQ) cu -0,77 unități în săptămâna S12, pe baza modificării medii ajustate față de momentul inițial. O comparație post-hoc a demonstrat că scăderea valorii CVF la acești pacienți a fost în concordanță cu scăderea valorii CVF la pacienții cu boală în stadiu mai puțin avansat și tratați cu nintedanib în studiile clinice de fază III INPULSIS. Siguranța și tolerabilitatea profilului nintedanibului la pacienții cu FPI cu afectare a funcției pulmonare în stadiu avansat au fost în concordanță cu cele observate în studiile clinice de fază III INPULSIS.

Date suplimentare din studiul de fază IV INJOURNEY efectuat cu nintedanib 150 mg de două ori pe zi și adăugare de pirfenidonă

Tratamentul concomitent cu nintedanib și pirfenidonă a fost investigat într-un studiu exploratoriu, în regim deschis, randomizat, efectuat cu nintedanib 150 mg de două ori pe zi cu adăugare de pirfenidonă (stabilire treptată a dozei până la 801 mg de trei ori pe zi) în comparație cu nintedanib 150 mg de două ori pe zi în monoterapie la 105 pacienți randomizați timp de 12 săptămâni. Obiectivul primar a fost reprezentat de procentul de pacienți cu evenimente adverse gastro-intestinale de la momentul inițial

până în săptămâna a 12-a. Evenimentele adverse gastro-intestinale au fost frecvente și corespunzătoare profilului de siguranță stabilit al fiecărei componente. Diareea, greața și vărsăturile au fost cele mai frecvente evenimente adverse raportate la pacienții tratați cu pirfenidonă adăugată la nintedanib față de nintedanib în monoterapie.

Modificările absolute medii (ES) de la momentul inițial ale CVF în săptămâna a 12-a au fost -13,3 (17,4) ml la pacienții tratați cu nintedanib cu adăugare de pirfenidonă (n = 48) comparativ cu -40,9 (31,4) ml la pacienții tratați cu nintedanib în monoterapie (n = 44).

Alte pneumopatii interstițiale difuze cu fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)

Eficacitatea clinică a nintedanibului a fost studiată la pacienți cu alte PID cu fenotip fibrozant progresiv în cadrul unui studiu clinic de fază III în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (INBUILD). Pacienții cu FPI au fost excluși. Pacienții cu diagnostic clinic de PID fibrozantă cronică au fost selectați dacă aveau fibroză relevantă (caracteristici fibrotice peste 10%) la HRCT și prezentau semne clinice de progresie (definită printr-un declin a CVF $\geq 10\%$, un declin a CVF $\geq 5\%$ și $< 10\%$ cu agravarea simptomelor sau a rezultatelor de imagistică sau cu agravarea simptomelor și a rezultatelor de imagistică, toate în intervalul de 24 luni anterior selectării). Cerința a fost ca pacienții să aibă o valoare CVF mai mare sau egală cu 45% din prezis și o valoare DLCO între 30% și 80% din prezis. Cerința a fost ca boala pacienților să fi progresat în pofida abordării terapeutice considerate adecvate în practica clinică pentru PID relevantă a pacientului.

În total, au fost randomizați 663 de pacienți în raport de 1:1 pentru a li se administra nintedanib 150 mg de două ori pe zi sau placebo echivalent timp de cel puțin 52 săptămâni. Expunerea mediană la nintedanib pe parcursul întregului studiu a fost 17,4 luni, iar expunerea medie la nintedanib pe parcursul întregului studiu a fost 15,6 luni. Randomizarea a fost stratificată pe baza modelului fibrotic la HRCT, conform evaluării la nivel central. Au fost randomizați 412 pacienți cu un model fibrotic similar pneumoniei interstițiale uzuale (UIP) la HRCT și 251 de pacienți cu alte modele fibrotice la HRCT. În cadrul acestui studiu au fost definite pentru analiză 2 populații co-principale: toți pacienții (populația globală) și pacienții cu model fibrotic similar UIP la HRCT. Pacienții cu alte modele fibrotice la HRCT au reprezentat populația „complementară”.

Obiectivul primar a fost reprezentat de rata anuală de declin a capacității vitale forțate (CVF) (în ml) în decurs de 52 săptămâni. Obiectivele secundare au fost reprezentate de modificarea absolută a scorului total la Chestionarul King pentru pneumopatia interstițială difuză, forma scurtă (K-BILD) în săptămâna 52, timpul până la prima exacerbare acută a BPI sau decesul în decurs de 52 de săptămâni și timpul până la deces în decurs de 52 de săptămâni.

Vârsta medie a pacienților (abatere standard [AS, min-max]) a fost 65,8 (9,8; 27-87) ani și o CVF procentuală medie anticipată de 69,0% (15,6; 42-137). Diagnosticul clinic de PID subiacentă în grupurile reprezentate în studiu au fost pneumonită de hipersensibilitate (26,1%), PID autoimune (25,6%), pneumopatie interstițială idiopatică nespecifică (18,9%), pneumopatie interstițială idiopatică neclasificabilă (17,2%) și alte PID (12,2%).

Studiul clinic INBUILD nu a fost conceput sau dezvoltat pentru a furniza dovezi în beneficiul nintedanibului la anumite subgrupuri de diagnostic. Au fost demonstrate efecte consecvente în subgrupuri pe baza diagnosticului de PID. Experiența cu nintedanib în formele foarte rare de PID fibrozante progresive este limitată.

Rata anuală de declin a valorii CVF

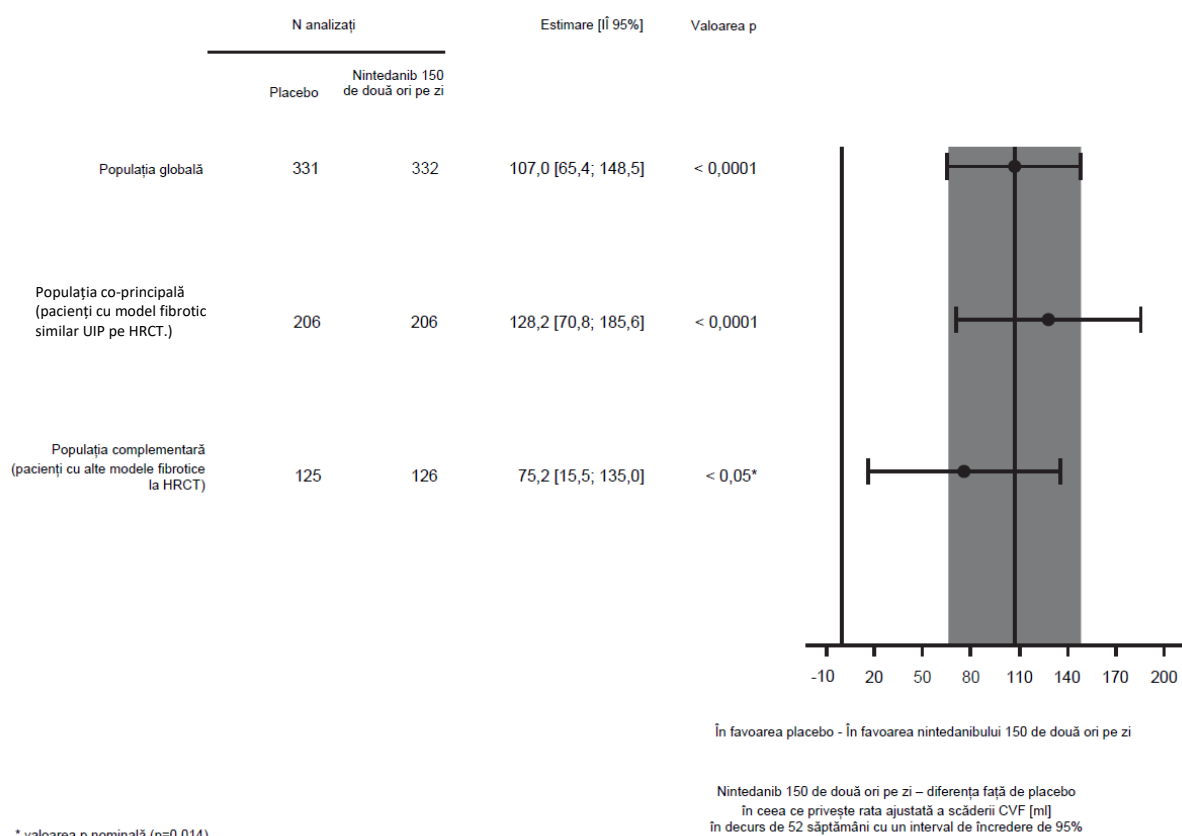
Rata anuală de declin a valorii CVF (în ml) în decurs de 52 de săptămâni s-a redus semnificativ cu 107,0 ml la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (Tabelul 9), ceea ce corespunde unei eficacități relative a tratamentului de 57,0%.

Tabelul 9: Rata anuală de declin a valorii CVF (ml) în decurs de 52 de săptămâni

	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți analizați	331	332
Rata ¹ (SE) de declin în decurs de 52 săptămâni	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparație cu placebo		
Diferență ¹		107.0
Î 95%		(65,4; 148,5)
Valoarea p		< 0,0001

¹ Pe baza unei regresii cu coeficient aleatoriu, cu efecte categoriale fixe ale tratamentului, modelului HRCT, efectelor continue fixe ale timpului, CVF la momentul inițial [ml] și cu includerea interacțiunii tratament-timp și moment inițial-timp

Au fost observate rezultate similare la populația co-principală de pacienți cu model fibrotic similar UIP pe HRCT. Efectul tratamentului a fost consecvent la populația complementară de pacienți cu alte modele fibrotice pe HRCT (valoarea p a interacțiunii 0,2268) (Figura 2).

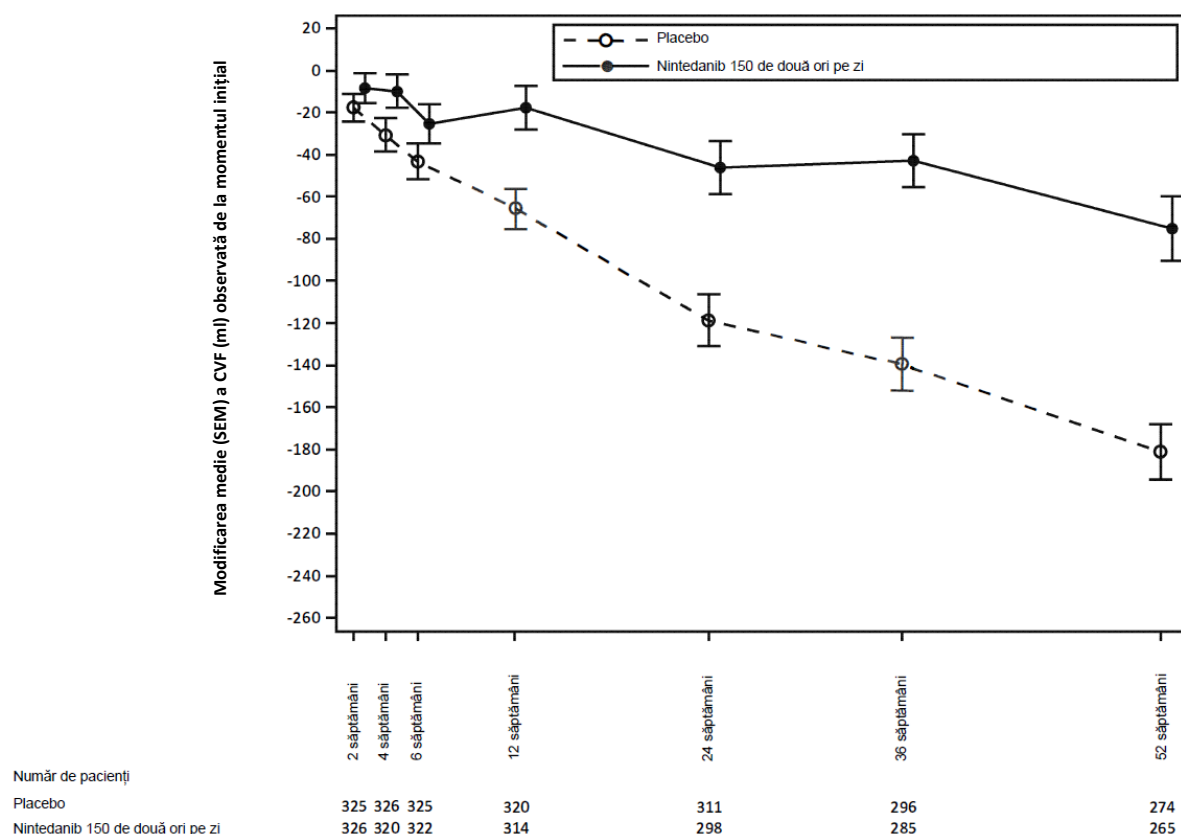
Figura 2: Graficul Forest al ratei anuale de declin a valorii CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni la populațiile de pacienți

bid = de două ori pe zi

Rezultatele efectului nintedanib în ceea ce privește reducerea ratei anuale de declin a valorii CVF au fost confirmate de toate analizele de sensibilitate prespecificate și s-au observat rezultate consecvente în subgrupurile de eficacitate prespecificate: sex, grupă de vârstă, rasă, CVF % din valoarea prezisă la momentul inițial și diagnostic clinic de PID subiacentă inițială în grupuri.

Figura 3 prezintă evoluția modificării valorii CVF de la momentul inițial în timp în grupurile de tratament.

Figura 3: Modificarea CVF medii (SEM) observate față de momentul inițial (ml) în decurs de 52 de săptămâni



bid = de două ori pe zi

În plus, au fost observate efecte favorabile ale nintedanib asupra modificării absolute medii ajustate a CVF% din prezis față de momentul inițial în săptămâna 52. Modificarea absolută medie ajustată a CVF% din prezis față de momentul inițial în săptămâna 52 a fost mai mică în grupul cu nintedanib (-2,62%) decât în grupul cu placebo (-5,86%). Diferența medie ajustată între grupurile de tratament a fost 3,24 (Î 95%: 2,09; 4,40, valoarea p nominală < 0,0001).

Analiza pacienților cu răspuns CVF

Proporția pacienților cu răspuns CVF, definiți ca pacienții cu un declin relativ al CVF mai mic de 5% din valoarea prezisă, a fost mai mare în grupul cu nintedanib în comparație cu placebo. S-au observat rezultate similare în analizele care au utilizat un prag de 10% (Tabelul 10).

Tabelul 10: Proporția de pacienți cu răspuns CVF la 52 săptămâni în studiul INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți analizați	331	332
Prag de 5%		
Număr (%) de pacienți cu răspuns CVF ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparație cu placebo		
Raportul probabilităților ²		2,01
Î 95%		(1,46; 2,76)
Valoarea p nominală		< 0,0001

	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Prag de 10%		
Număr (%) de pacienți cu răspuns CVF ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparație cu placebo		
Raportul probabilităților ²		1,42
Î 95%		(1,04; 1,94)
Valoarea p nominală		0,0268

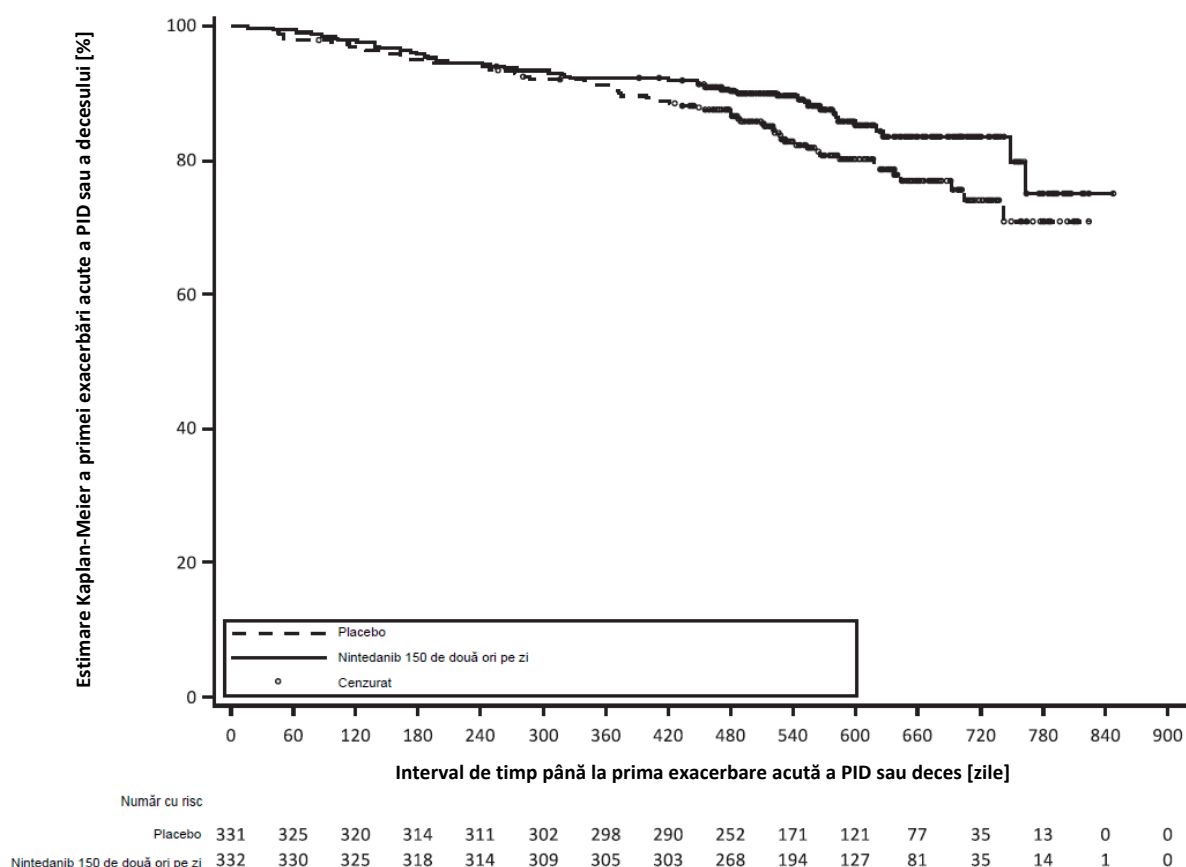
¹ Pacienții responderi sunt acei pacienți care au prezentat un declin relativ a CVF mai mic de 5% sau mai mic de 10% din valoarea prezisă în funcție de prag și de evaluarea CVF la 52 de săptămâni (pacienții cu date lipsă în săptămâna 52 au fost considerați fără răspuns).

² Pe baza unui model de regresie logistică cu CVF% din prezis la momentul inițial cu covariabilă continuă și un model cu covariabilă binară la HRCT

Intervalul de timp până la prima exacerbare acută a PID sau deces

Pe parcursul întregului studiu, proporția de pacienți cu cel puțin un eveniment de prima exacerbare acută a PID sau deces a fost 13,9% în grupul cu nintedanib și 19,6% în grupul cu placebo. RR a fost 0,67 (Î 95%: 0,46; 0,98; valoarea p nominală = 0,0387), ceea ce indică o reducere cu 33% a riscului de prima exacerbare acută a PID sau deces la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo (Figura 4).

Figura 4: Graficul Kaplan-Meier al intervalului de timp până la prima exacerbare acută a PID sau deces pe parcursul întregului studiu



bid = de două ori pe zi

Analiză privind supraviețuirea

Riscul de deces a fost mai scăzut în grupul cu nintedanib comparativ cu grupul cu placebo. RR a fost 0,78 (Î 95%: 0,50; 1,21; valoarea p nominală = 0,2594), ceea ce indică o reducere cu 22% a riscului de deces la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo.

Intervalul de timp până la progresie (declin absolut a CVF $\geq$ 10% din prezis) sau deces

În cadrul studiului clinic INBUILD, riscul de progresie (declin absolut a CVF $\geq$ 10% din prezis) sau de deces a fost redus la pacienții tratați cu nintedanib. Proportia pacienților cu un eveniment a fost 40,4% în grupul cu nintedanib și 54,7% în grupul cu placebo. RR a fost 0,66 (Î 95%: 0,53; 0,83; p = 0,0003), ceea ce indică o reducere cu 34% a riscului de progresie (declin absolut a CVF $\geq$ 10% din prezis) sau deces la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo.

Calitatea vieții

Modificarea medie ajustată a scorului K-BILD total în săptămâna 52 față de momentul inițial a fost -0,79 unități în grupul cu placebo și 0,55 în grupul cu nintedanib. Diferența dintre grupurile de tratament a fost de 1,34 (Î 95%: -0,31; 2,98; valoarea p nominală = 0,1115).

Modificarea absolută medie ajustată a scorului domeniului dispneei cu simptome aferente vieții cu fibroză pulmonară (*Living with Pulmonary Fibrosis*, L-PF) față de momentul inițial în săptămâna 52 a fost 4,28 în grupul cu nintedanib comparativ cu 7,81 în grupul cu placebo. Diferența medie ajustată între grupuri în favoarea nintedanib a fost -3,53 (Î 95%: -6,14; -0,92; valoarea p nominală = 0,0081). Modificarea absolută medie ajustată a scorului domeniului tusei cu simptome aferente L-PF față de momentul inițial în săptămâna 52 a fost -1,84 în grupul cu nintedanib comparativ cu 4,25 în grupul cu placebo. Diferența medie ajustată între grupuri în favoarea nintedanib a fost -6,09 (Î 95%: -9,65; -2,53; valoarea p nominală = 0,0008).

Pneumopatia interstițială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc)

Eficacitatea clinică a nintedanib a fost studiată la pacienți cu PID-SSc în cadrul unui studiu clinic de fază III, în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (SENSCIS). Pacienții au fost diagnosticați cu PID-SSc pe baza criteriilor de clasificare din 2013 ale Colegiului American de Reumatologie/Ligii Europene împotriva Reumatismului pentru sclerodermie și a unei tomografii computerizate de înaltă rezoluție (HRCT) la nivelul toracelui, efectuate în intervalul anterior de 12 luni. În total, 580 de pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie nintedanib 150 mg de două ori pe zi, fie placebo corespunzător, timp de cel puțin 52 săptămâni, fiind tratați 576 pacienți. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul anticorpilor antitopoizomerazei (ATA). Anumiți pacienți au rămas la tratamentul de studiu în regim orb timp de până la 100 de săptămâni (expunere mediană la nintedanib 15,4 luni; expunere medie la nintedanib 14,5 luni).

Obiectivul primar a fost reprezentat de rata anuală de declin a CVF în decurs de 52 săptămâni. Obiectivele secundare cheie au fost reprezentate de modificarea absolută a Scorului cutanat Rodnan modificat (mRSS) în săptămâna 52 față de momentul inițial și modificarea absolută a scorului total la Chestionarul respirator Saint George (SGRQ) în săptămâna 52 față de momentul inițial.

La nivelul populației globale, 75,2% dintre pacienți erau de sex feminin. Vârsta medie (abatere standard [AS, min-max]) a fost 54,0 ani (12,2; 20-79). În mod global, 51,9% dintre pacienți aveau sclerodermie cu afectare cutanată difuză și 48,1% aveau sclerodermie cu afectare cutanată limitată. Timpul mediu (AS) de la prima apariție a unui simptom non-Raynaud a fost 3,49 (1,7) ani. 49,0% dintre pacienți urmau un tratament stabil cu micofenolat la momentul inițial (46,5% micofenolat mofetil, 1,9% micofenolat sodic, 0,5% acid micofenolic). Profilul de siguranță al pacienților tratați cu micofenolat la momentul inițial a fost comparabil cu cel al pacienților fără tratament cu micofenolat.

Rata anuală de declin a CVF

Rata anuală de declin a CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni s-a redus semnificativ cu 41,0 ml la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (Tabelul 11), ceea ce corespunde unui efect relativ al tratamentului de 43,8%.

Tabelul 11: Rata anuală de declin a CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni

	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți supuși analizei	288	287
Rata ¹ (SE) de scădere în decurs de 52 săptămâni	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparație cu placebo		
Diferență ¹		41,0
ÎI 95%		(2,9; 79,0)
Valoarea p		< 0,05

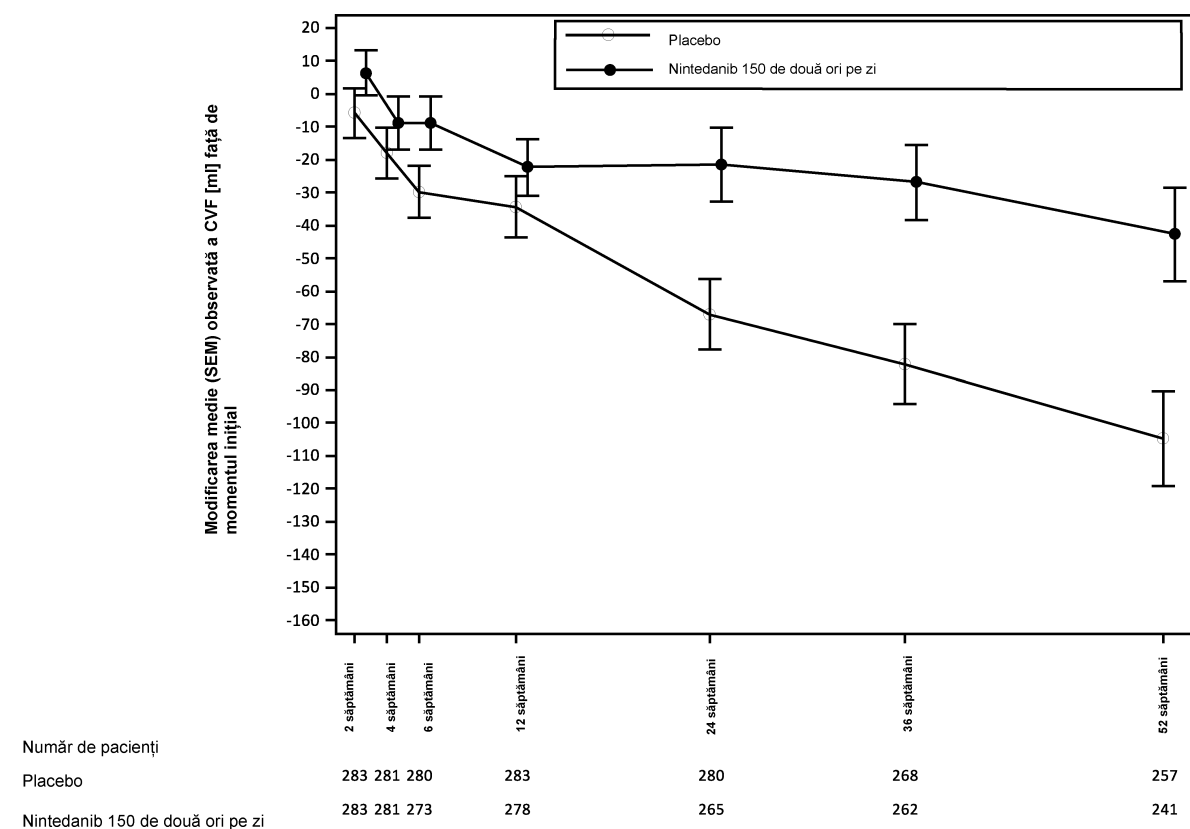
¹ Pe baza unei regresii cu coeficient aleatoriu, cu efecte categoriale fixe ale tratamentului, statusului ATA, sexului, efectelor continue fixe ale timpului, CVF la momentul inițial [ml], vârstei, înălțimii și cu includerea interacțiunilor tratament-timp și moment inițial-timp. A fost inclus efectul aleatoriu pentru interceptarea specifică pacientului și timp. Erorile la același pacient au fost modelate printr-o matrice de varianță-covarianță nestructurată. Variabilitatea interindividuală a fost modelată printr-o matrice de varianță-covarianță cu componente de varianță.

Efectul nintedanibului în ceea ce privește reducerea ratei anuale de declin a CVF a fost similar în toate analizele de sensibilitate prespecificate și nu a fost detectată nicio eterogenitate în subgrupurile prespecificate (de exemplu în funcție de vârstă, sex și utilizarea de micofenolat).

În plus, s-au observat efecte similare asupra altor obiective privind funcția pulmonară, de exemplu modificarea absolută în ml a CVF în săptămâna 52 față de momentul inițial (Figura 5 și Tabelul 12) și rata de declin a CVF în % din prezis în decurs de 52 de săptămâni (Tabelul 13), ceea ce furnizează o documentare suplimentară a efectelor nintedanibului asupra încetirii progresiei PID-SSc. Mai mult, în grupul cu nintedanib au existat mai puțini pacienți cu un declin absolut a CVF > 5% din prezis (20,6% în grupul cu nintedanib comparativ cu 28,5% în grupul cu placebo, RP = 0,65; p = 0,0287). Declinul relativ a CVF în ml > 10% a fost comparabil în ambele grupuri (16,7% în grupul cu nintedanib comparativ cu 18,1% în grupul cu placebo, RP = 0,91; p = 0,6842). În cadrul acestor analize, valorile CVF lipsă în săptămâna 52 au fost luate în considerare cu cea mai slabă valoare a pacientului în timpul tratamentului.

O analiză exploratorie a datelor până la 100 săptămâni (durata maximă a tratamentului în studiul SENSICIS) a sugerat că efectul nintedanibului în timpul tratamentului asupra încetirii progresiei PID-SSc a persistat și după intervalul de 52 săptămâni.

Figura 5: Modificarea CVF medii (SEM) observate față de valoarea inițială (ml) în decurs de 52 săptămâni



bid = de două ori pe zi

Tabelul 12: Modificarea absolută a CVF (ml) față de momentul inițial în săptămâna 52

	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți supuși analizei	288	288
Medie (AS) la momentul inițial	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Modificare medie ¹ (SE) în săptămâna 52 față de momentul inițial	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparație cu placebo		
Medie ¹		46,4
ÎI 95%		(8,1; 84,7)
Valoarea p		< 0,05

¹ Pe baza Modelului mixt pentru determinări repetate (MMRM), cu efecte categoriale fixe ale statusului ATA, vizitei, interacțiunii tratament-vizită, interacțiunii moment inițial-vizită, vârstă, sex și înălțime. Vizita a constituit o determinare repetată. Erorile la același pacient au fost modelate printr-o structură varianță-covarianță nestructurată. Media ajustată s-a bazat pe toți pacienții supuși analizei, din model (nu numai pe pacienții cu o valoare la momentul inițial și o determinare în săptămâna 52).

Tabelul 13: Rata anuală de declin a CVF (% din prezis) în decurs de 52 săptămâni

	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți supuși analizei	288	287
Rata ¹ (SE) de scădere în decurs de 52 săptămâni	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparație cu placebo		

	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Diferență ¹		1,15
ÎI 95%		(0,09; 2,21)
Valoarea p		< 0,05

¹ Pe baza unei regresii cu coeficient aleatoriu, cu efecte categoriale fixe ale tratamentului, statusului ATA, sexului, efectelor continue fixe ale timpului, CVF la momentul inițial [% din prezis] și cu includerea interacțiunilor tratament – timp și moment inițial – timp. Efectul aleatoriu a fost inclus pentru interceptarea specifică pacientului și timp. Erorile la același pacient au fost modelate printr-o matrice de varianță-covarianță nestructurată. Variabilitatea interindividuală a fost modelată printr-o matrice de varianță-covarianță cu componente de varianță.

Modificarea Scorului cutanat Rodnan modificat (mRSS) în săptămâna 52 față de momentul inițial

Modificarea absolută medie ajustată a scorului mRSS în săptămâna 52 față de momentul inițial a fost comparabilă între grupul cu nintedanib (-2,17 (ÎI 95% -2,69; -1,65)) și grupul cu placebo (-1,96 (ÎI 95% -2,48; -1,45)). Diferența medie ajustată între grupurile de tratament a fost -0,21 (ÎI 95% -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Modificarea scorului total la Chestionarul respirator St. George (SGRQ) în săptămâna 52

Modificarea absolută medie ajustată a scorului total SGRQ în săptămâna 52 față de momentul inițial a fost comparabilă între grupul cu nintedanib (0,81 (ÎI 95% -0,92; 2,55)) și grupul cu placebo (-0,88 (ÎI 95% -2,58; 0,82)). Diferența medie ajustată între grupurile de tratament a fost 1,69 (ÎI 95% -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Analiză privind supraviețuirea

Mortalitatea pe tot parcursul studiului clinic a fost comparabilă între grupul cu nintedanib (N = 10; 3,5%) și grupul cu placebo (N = 9; 3,1%). Analiza timpului până la deces pe tot parcursul studiului clinic a determinat o valoare RR de 1,16 (ÎI 95% 0,47; 2,84; p = 0,7535).

Intervalul QT

În cadrul unui studiu specific la pacienții cu neoplazie a celulelor renale au fost înregistrate măsurători ale QT/QTc, care au demonstrat că o doză orală unică de 200 mg nintedanib, similar dozelor orale multiple de 200 mg nintedanib administrate de două ori pe zi, timp de 15 zile, nu a prelungit intervalul QTcF.

Copii și adolescenți

Pneumopatii interstițiale difuze (PID) fibrozante progresive, semnificative clinic și pneumopatie interstițială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Siguranța și eficacitatea clinică a nintedanibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu pneumopatii interstițiale difuze (PID) fibrozante semnificative clinic au fost studiate în cadrul unui studiu de fază III randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, exploratoriu (InPedILD 1199-0337).

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie nintedanib de două ori pe zi (doze ajustate în funcție de greutate, incluzând utilizarea unei capsule de 25 mg), fie placebo echivalent timp de 24 săptămâni, urmat de tratament în regim deschis cu nintedanib, cu durată variabilă. A fost permisă utilizarea terapiei standard, de către medicul curant, conform evoluției clinice.

Obiectivele principale ale studiului InPedILD au fost evaluarea relației doză-expunere și a siguranței nintedanib la copii și adolescenți cu PID fibrozantă semnificativă clinic. Eficacitatea a fost evaluată exclusiv ca obiectiv secundar.

În studiul InPedILD au fost înrolați copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu PID fibrozantă semnificativă clinic și CVF de cel puțin 25% din prezis. Pacienții au fost clasificați ca având PID fibrozantă pe baza dovezilor de fibroză la două scanări HRCT (dintre care o scanare HRCT efectuată în intervalul anterior de 12 luni) sau a dovezilor de fibroză la biopsia pulmonară și o scanare HRCT efectuată în intervalul anterior de 12 luni.

Boala semnificativă clinic a fost definită printr-un scor Fan ≥ 3 sau dovezi documentate de progresie clinică în orice interval de timp. Dovezile de progresie clinică s-au bazat pe un declin relativ a valorii CVF $\geq 10\%$ din prezis, un declin relativ a CVF de 5-10% din prezis cu agravarea simptomelor, agravarea fibrozei la HRCT sau alte valori asociate cu agravare clinică, atribuite fibrozei pulmonare progresive (de exemplu necesitate crescută de oxigen, scădere a capacității de difuzie), cu toate că aceasta nu a fost o cerință de înrolare a pacienților cu un scor Fan ≥ 3 .

În total au fost randomizați 39 de pacienți (61,5% de sex feminin). Caracteristici de bază:

Cele mai frecvente diagnostice subiacente unice de PID ale pacienților înrolați au fost:

- o Fibroză post-HSCT,
- o PR juvenilă,
- o Artrită idiopatică juvenilă,
- o Dermatomiozită (DM),
- o Pneumonită interstițială descuamativă,
- o Gripă H1N1,
- o Neconcludentă (pneumopatie cronică difuză),
- o Sindrom Copa,
- o Mutație la nivelul genei Copa,
- o Boală nediferențiată de țesut conjunctiv,
- o Bronșiolită obliterantă postinfecțioasă,
- o PID nespecificată,
- o Idiopatică
- o Vasculopatie asociată genei Sting.

Rezultatele obiectivului primar au fost:

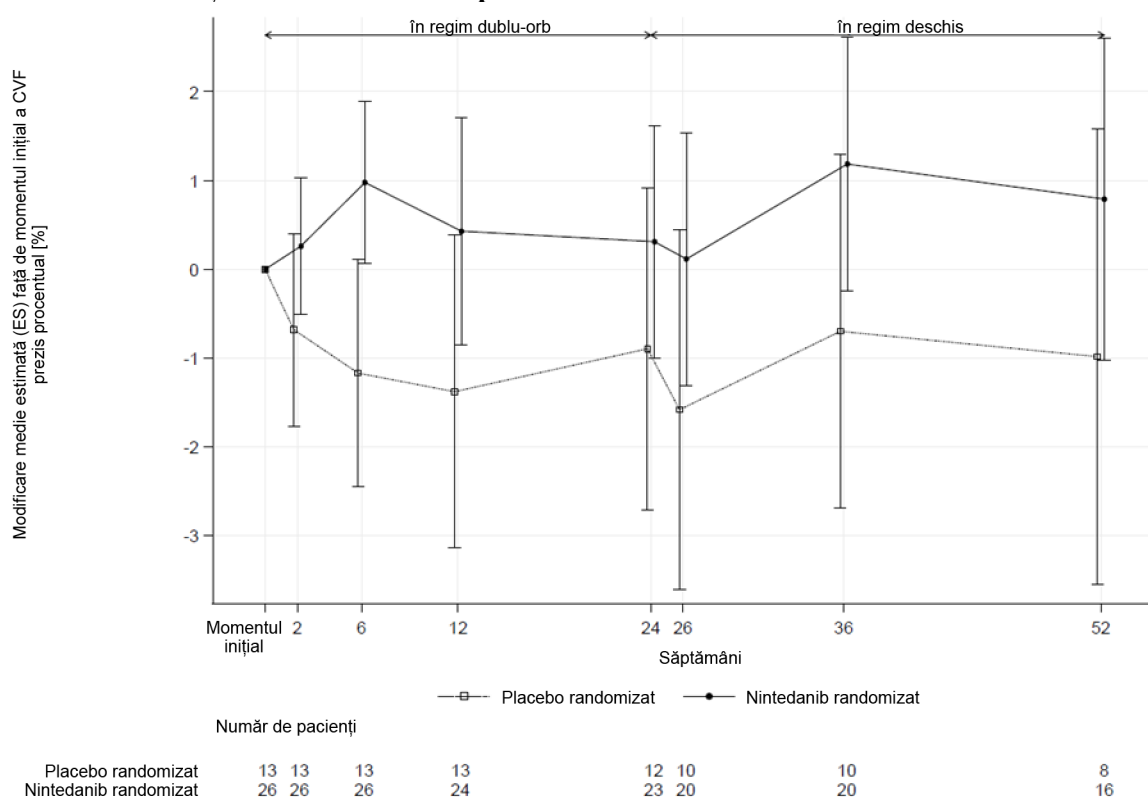
- **Expunerea la nintedanib:**
 - o Expunerea la nintedanib descrisă prin $ASC_{\tau,ss}$ pe baza recoltării la starea de echilibru a fost în linii mari similară la copii și adolescenți și comparabilă cu $ASC_{\tau,ss}$ observată la adulți (vezi pct. 5.2).
- **Evenimente adverse asociate tratamentului (Săptămâna 24):**
 - o Grupul cu nintedanib: 84,6% dintre pacienți (6-11 ani: 75,0%, 12-17 ani: 88,9%)
 - o Grupul cu placebo: 84,6% dintre pacienți (6-11 ani: 100%, 12-17 ani: 77,8%)

Modificarea valorii capacității vitale forțate CVF % din prezis față de momentul inițial a fost investigată ca obiectiv secundar de eficacitate. Rezultate (Figura 6):

- **Săptămâna 24:**
 - o Grupul cu nintedanib: modificare medie ajustată = 0,31 (Î 95%: -2,36; 2,98)
 - o Grupul cu placebo: modificare medie ajustată = -0,89 (Î 95%: -4,61; 2,82)
 - o Diferență în ceea ce privește CVF % din prezis 1,21 (Î 95%: -3,40; 5,81) în favoarea nintedanib.
- **Săptămâna 52:**
 - o Grupul cu nintedanib randomizat: modificare medie ajustată = 0,79 (Î 95%: -2,95; 4,53)
 - o Grupul cu placebo randomizat: modificare medie ajustată = -0,98 (Î 95%: -6,26; 4,30)

Pentru obiectivul reprezentat de CVF % din prezis și un număr de alte obiective exploratorii privind eficacitatea, în rândul pacienților copii și adolescenți s-a observat un grad crescut de variabilitate în ceea ce privește răspunsul la tratamentul cu nintedanib.

Figura 6: Media ajustată (AS) a modificării absolute a CVF % prezis față de momentul inițial în decurs de 52 săptămâni – set tratat*



* După 24 săptămâni de tratament, tuturor pacienților li s-a administrat nintedanib în partea în regim deschis a studiului.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu nintedanib la toate subgrupele de copii și adolescenți în FPI.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu nintedanib la copiii cu vârsta sub 6 ani în PID fibrozantă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nintedanib a atins concentrațiile plasmatice maxime la aproximativ 2-4 ore după administrarea orală sub formă de capsulă gelatinoasă moale, în condițiile consumului de alimente (interval 0,5-8 ore). Biodisponibilitatea absolută a unei doze de 100 mg a fost de 4,69% (IÎ 90%: 3,615-6,078) la voluntarii sănătoși. Absorbția și biodisponibilitatea sunt scăzute ca urmare a efectelor transportorilor și a metabolizării substanțiale de prim pasaj. Expunerea la nintedanib a crescut proporțional cu doza în intervalul de doze 50-450 mg o dată pe zi și 150-300 mg de două ori pe zi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost obținute în decurs de maximum o săptămână de administrare.

După consumul de alimente, expunerea la nintedanib a crescut cu aproximativ 20% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (IÎ: 95,3-152,5%), iar absorbția a fost întârziată (t_{max} median în condiții de repaus alimentar: 2,00 ore; cu alimente: 3,98 ore).

În cadrul unui studiu *in vitro*, amestecarea capsulelor de nintedanib cu o cantitate mică de piure de mere sau budincă de ciocolată, timp de până la 15 minute, nu a avut nicio influență asupra calității farmaceutice. S-a observat umflarea și deformarea capsulelor în urma absorbirii apei de către învelișul capsulei gelatinoase în cazul unui timp mai lung de expunere la alimente moi. Prin urmare, nu se anticipează ca administrarea capsulelor cu un aliment moale să modifice efectul clinic, dacă acestea sunt administrate imediat.

În cadrul unui studiu de biodisponibilitate în raport cu o doză unică de nintedanib, efectuat la subiecți adulți sănătoși de sex masculin, în care acesta a fost administrat fie sub forma unei capsule gelatinoase moi de 100 mg, fie sub forma a patru capsule gelatinoase moi de 25 mg, biodisponibilitatea a fost similară la cele două tratamente.

Distribuție

Nintedanib urmează o cinetică cu dispoziție cel puțin bifazică. După perfuzia intravenoasă s-a observat un volum mare de distribuție (V_{ss} : 1 050 l, 45,0% gCV).

In vitro, legarea nintedanib de proteinele plasmatice umane a fost crescută, fracțiunea legată fiind de 97,8%. Albumina serică este considerată a fi principala proteină de legare. Nintedanib este distribuit preferențial în plasmă, raportul sânge:plasmă fiind de 0,869.

Metabolizare

Reacția metabolică prevalentă pentru nintedanib este scindarea hidrolitică prin intermediul esterazelor, ceea ce duce la formarea părții acide libere BIBF 1202. BIBF 1202 este ulterior glucuronoconjugat prin intermediul enzimelor 5'-difosfo-glucuronosiltransferază (UGT) și anume UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 și UGT 1A10, la BIBF 1202 glucuronid.

Numai un procent minor din metabolizarea nintedanib s-a efectuat pe calea citocromului CYP, în care CYP 3A4 a fost enzima predominantă implicată. Metabolitul principal dependent de CYP nu a putut fi detectat în plasmă în studiul ADME la om. *In vitro*, metabolizarea dependentă de CYP a reprezentat aproximativ 5% comparativ cu aproximativ 25% scindare esterică. Nintedanib, BIBF 1202 și BIBF 1202 glucuronid nu au determinat inhibiția sau inducția izoenzimelor CYP nici în cadrul studiilor preclinice. Prin urmare, nu se anticipează interacțiuni medicamentoase între nintedanib și substraturile CYP, inhibitorii CYP sau inductorii CYP.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic total după perfuzia intravenoasă a crescut (Cl : 1 390 ml/min, 28,8% gCV). Excreția urinară a substanței active nemodificate în decurs de 48 ore a reprezentat aproximativ 0,05% din doză (31,5% gCV) după administrarea orală și aproximativ 1,4% din doză (24,2% gCV) după administrarea intravenoasă; clearance-ul renal a fost de 20 ml/min (32,6% gCV). Calea principală de eliminare a radioactivității legate de medicament după administrarea orală a [^{14}C] nintedanibului a fost prin excreție fecală/biliară (93,4% din doză, 2,61% gCV). Contribuția excreției renale la clearance-ul total a fost scăzută (0,649% din doză, 26,3% gCV). Recuperarea globală a fost considerată completă (peste 90%) în decurs de 4 zile după administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nintedanibului a fost cuprins între 10 și 15 ore (gCV % aproximativ 50%).

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica (FC) nintedanibului poate fi considerată liniară în ceea ce privește timpul (adică datele privind dozele unice pot fi extrapolate la datele privind dozele multiple). Acumularea după administrări multiple a fost de 1,04 ori mai mare pentru C_{max} și de 1,38 ori mai mare pentru ASC_{τ} . Concentrațiile minime de nintedanib au rămas stabile timp de peste un an.

Transport

Nintedanib este un substrat al gp-P. Pentru potențialul de interacțiune al nintedanib cu acest transportor, vezi pct. 4.5. S-a demonstrat că nintedanib nu este substrat sau inhibitor al OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 sau MRP-2 *in vitro*. De asemenea, nintedanib nu a fost un substrat al BCRP. *In vitro* a fost observat doar un potențial inhibitor slab asupra OCT-1, BCRP și gp-P, considerat a avea relevanță clinică scăzută. Același lucru este valabil în cazul nintedanib ca substrat al OCT-1.

Analiza de farmacocinetică a populației la grupe speciale de pacienți

Proprietățile FC ale nintedanibului au fost similare la voluntarii sănătoși, pacienții cu FPI, pacienții cu alte PID cu fenotip fibrozant progresiv, pacienții cu PID-SSc și pacienții cu neoplazie. Pe baza rezultatelor unei analize de FC a populației (PopPK) la pacienți cu FPI și cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) (N = 1,191) și a investigațiilor descriptive, expunerea la nintedanib nu a fost influențată de sex (greutate corporală corectată), insuficiență renală ușoară și moderată (estimată prin clearance-ul creatininei), consumul de alcool etilic sau genotipul gp-P.

Analizele PopPK au indicat efecte moderate asupra expunerii la nintedanib în funcție de vârstă, greutate corporală și rasă (vezi mai jos). Pe baza variabilității interindividuale crescute a expunerii, efectele moderate observate nu sunt considerate a fi relevante clinic (vezi pct. 4.4).

Vârstă

Expunerea la nintedanib a crescut liniar cu vârsta. $ASC_{\tau,ss}$ a scăzut cu 16% pentru un pacient în vârstă de 45 ani și a crescut cu 13% pentru un pacient în vârstă de 76 de ani, comparativ cu un pacient cu vârsta mediană de 62 de ani. Intervalul de vârstă acoperit prin analiză a fost cuprins între 29 și 85 ani; aproximativ 5% din populație avea peste 75 ani. Pe baza unui model de analiză de farmacocinetică a populației (PopPK), la pacienții ≥ 75 ani s-a observat o creștere a expunerii la nintedanib de aproximativ 20-25% comparativ cu pacienții sub 65 de ani.

Copii și adolescenți

Pe baza analizei datelor farmacocinetice din studiul InPedILD (1199-0337), administrarea orală de nintedanib conform algoritmului de administrare bazat pe greutatea corporală a generat o expunere care se încadrează în intervalul observat la pacienții adulți. Expunerile medii geometrice observate ale $ASC_{\tau,ss}$ (coeficientul geometric de variație) au fost 175 ng/ml·oră (85,1%), respectiv 167 ng/ml·oră (83,6%) la 10 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, respectiv la 23 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

Analizele expunere-răspuns ale datelor studiului InPedILD au indicat o relație similară E_{max} între expunere și valoarea CVF % prezisă, precum și scorul Z CVF, aspect susținut de datele de la adulți. Pentru CVF % prezis, EC_{50} a fost 4,4 ng/ml (eroare standard relativă: 28,6%), iar pentru scorul Z CVF EC_{50} a fost 5,0 ng/ml (eroare standard relativă: 75,3%).

Nintedanib nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

La copii și adolescenți cu PID fibrozantă și insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), modelul de farmacocinetică populațională arată că reducerile recomandate ale dozelor (vezi pct. 4.2) ar duce la expuneri în concordanță cu expunerile la nintedanib observate la pacienți adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh) la doza redusă recomandată respectivă.

Greutate corporală

S-a observat o corelație inversă între greutatea corporală și expunerea la nintedanib. $ASC_{\tau,ss}$ a crescut cu 25% pentru un pacient cu greutatea de 50 kg (percentila 5) și a scăzut cu 19% pentru un pacient cu greutatea de 100 kg (percentila 95), comparativ cu un pacient cu greutatea mediană de 71,5 kg.

Rasă

Expunerea populațională medie la nintedanib a fost cu 33-50% mai mare la pacienții chinezi, taiwanezi și indieni și cu 16% mai mare la pacienții japonezi, în timp ce la pacienții coreeni a fost cu 16-22% mai mică, comparativ cu pacienții aparținând rasei albe (greutate corporală corectată). Datele provenite de la pacienții aparținând rasei negre au fost foarte limitate, dar în același interval ca la pacienții aparținând rasei albe.

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu specific de fază I cu doză unică și comparativ cu subiecți sănătoși, expunerea la nintedanib pe baza C_{max} și ASC a fost de 2,2 ori mai mare la voluntari cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh; ÎI 90% 1,3-3,7 pentru C_{max} și, respectiv, 1,2-3,8 pentru ASC). La voluntari cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh), expunerea la nintedanib a fost de 7,6 ori mai mare pe baza C_{max} (ÎI 90% 4,4-13,2) și, respectiv, de 8,7 ori mai mare (ÎI 90% 5,7-13,1) pe baza ASC, comparativ cu voluntari sănătoși. Nu au fost studiați subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh).

Tratament concomitent cu pirfenidonă

În cadrul unui studiu farmacocinetic specific, tratamentul concomitent cu nintedanib și pirfenidonă a fost investigat la pacienți cu FPI. Grupului 1 i s-a administrat o doză unică de 150 mg nintedanib înainte și după creșterea dozei de pirfenidonă la 801 mg, administrată de trei ori pe zi la starea de echilibru (N = 20 de pacienți tratați). Grupului al 2-lea i s-a administrat tratament cu 801 mg pirfenidonă de trei ori pe zi la starea de echilibru și i s-a realizat un profil FC înainte și după cel puțin 7 zile de tratament concomitent cu nintedanib 150 mg de două ori pe zi (N = 17 pacienți tratați).

În grupul 1, rapoartele mediei geometrice ajustate (interval de încredere (ÎI) 90%) au fost 93% (57%-151%) și 96% (70%-131%) pentru C_{max} și respectiv ASC_{0-tz} ale nintedanib (n = 12 pentru comparația intraindividuală). În grupul al 2-lea, rapoartele mediei geometrice ajustate (ÎI 90%) au fost 97% (86%-110%) și 95% (86%-106%) pentru $C_{max,ss}$ și respectiv $ASC_{\tau,ss}$ ale pirfenidonei (n = 12 pentru comparația intraindividuală).

Pe baza acestor rezultate, nu există dovezi ale unei interacțiuni farmacocinetice medicamentoase relevante între nintedanib și pirfenidonă atunci când sunt administrate în asociere (vezi pct. 4.4).

Tratament concomitent cu bosentan

În cadrul unui studiu de farmacocinetică dedicat, tratamentul concomitent cu nintedanib și bosentan a fost investigat la voluntari sănătoși. Subiecților li s-a administrat o doză unică de nintedanib 150 mg înainte și după administrări repetate de doze de bosentan 125 mg de două ori pe zi la starea de echilibru. Rapoartele mediilor geometrice ajustate (interval de încredere (ÎI) 90%) au fost 103% (86%-124%) și 99% (91%-107%) pentru C_{max} , respectiv ASC_{0-tz} ale nintedanibului (n = 13), ceea ce arată că administrarea concomitentă de nintedanib și bosentan nu a determinat modificarea parametrilor farmacocinetici ai nintedanib.

Tratament concomitent cu contraceptive hormonale orale

În cadrul unui studiu de farmacocinetică dedicat, pacientelor cu PID-SSc li s-a administrat o doză unică dintr-o asociere de 30 μ g etinilestradiol și 150 μ g levonorgestrel înainte și după administrarea a 150 mg nintedanib de două ori pe zi timp de cel puțin 10 zile. Rapoartele mediilor geometrice ajustate (interval de încredere (ÎI) 90%) au fost 117% (108%-127%; C_{max}) și 101% (93%-111%; ASC_{0-tz}) pentru etinilestradiol, respectiv 101% (90%-113%; C_{max}) și 96% (91%-102%; ASC_{0-tz}) pentru levonorgestrel (n = 15), ceea ce arată că administrarea concomitentă de nintedanib nu are efecte relevante asupra expunerii plasmatică la etinilestradiol și levonorgestrel.

Relația expunere-răspuns

Analizele de expunere-răspuns efectuate la pacienți cu FPI și alte PID cu fenotip fibrozant progresiv au indicat o relație slabă între expunerea plasmatică la nintedanib și creșterile valorilor ALT și/sau AST. Doza efectivă administrată poate constitui un factor predictiv mai bun pentru riscul de apariție a diareii de orice intensitate, chiar dacă expunerea plasmatică, ca factor de determinare a riscului, nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.4).

Pentru analizele de expunere-răspuns la copii și adolescenți, vezi subpct. referitor la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie generală

Studiile privind toxicitatea după o doză unică la șobolan și șoarece au indicat un potențial toxic acut scăzut al nintedanib. În studiile privind toxicitatea după doze repetate la exemplare tinere de șobolan, au fost observate modificări ireversibile la nivelul smalțului dentar și dentinei la incisivii cu creștere rapidă continuă, însă nu și la premolari sau molari. În plus, s-a observat îngroșarea plăcilor epifizare în timpul etapelor de creștere osoasă, iar aceasta a fost reversibilă după oprirea administrării. Aceste modificări sunt cunoscute de la alți inhibitori ai RFCEV-2 și pot fi considerate efecte specifice clasei.

În studiile de toxicitate la alte animale decât rozătoare au fost observate diaree și vărsături asociate cu scăderea consumului de alimente și scădere ponderală.

Nu există dovezi privind creșteri ale enzimelor hepatice la șobolani, câini și maimuțe cynomolgus. Creșteri ușoare ale enzimelor hepatice, care nu au fost cauzate de efecte adverse grave, cum este diareea, au fost observate numai la maimuțele rhesus.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La șobolan, letalitatea embrio-fetală și efectele teratogene au fost observate la valori de expunere inferioare valorilor de expunere la om, la DMRO de 150 mg de două ori pe zi. Efecte asupra dezvoltării scheletului axial și a arterelor mari au fost de asemenea observate la valori de expunere subterapeutice.

La iepuri, letalitatea embrio-fetală și efectele teratogene au fost observate la o expunere de aproximativ 3 ori mai mare decât DMRO, dar efecte echivoce asupra dezvoltării embrio-fetale a scheletului axial și inimii au fost observate încă de la o expunere mai scăzută decât cea la DMRO, de 150 mg de două ori pe zi.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolani, efectele asupra acestora au fost observate la o expunere mai scăzută decât cea la DMRO.

Un studiu asupra fertilității masculine și dezvoltării embrionare precocă până la implantare la șobolani nu a evidențiat efecte asupra tractului genital masculin și fertilității masculine.

La șobolan, mici cantități de nintedanib radiomarcate și/sau metaboliți ai acestuia au fost excretate în lapte ($\leq 0,5\%$ din doza administrată).

În cadrul unor studii privind carcinogenitatea la șoarece și șobolan, cu durata de 2 ani, nu au existat dovezi privind potențialul carcinogen al nintedanibului.

Studiile de genotoxicitate nu au indicat potențialul mutagen al nintedanib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Trigliceride cu lanț mediu
Macrogolgliceride lauroil
Lecitină de soia (E322)

Învelișul capsulei

Gelatină
Glicerol (E422)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)

Inscripție de culoare neagră

Șelac
Oxid negru de fier (E172)
Hidroxid de amoniu
Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaje din aluminiu/aluminiu cu blistere cu doze unitare care conțin 30×1 și 60×1 capsule moi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În cazul în care mâinile intră în contact cu conținutul capsulei, acestea trebuie spălate imediat cu apă din abundență (vezi pct. 4.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Nintedanib Viatris 100 mg capsule moi

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

Nintedanib Viatris 150 mg capsule moi

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}
Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nintedanib Viartis 100 mg capsule moi
nintedanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține esilat de nintedanib, echivalent cu nintedanib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină de soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule moi

30 × 1 capsule moi

60 × 1 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nintedanib Viartis 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu doze unitare

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nintedanib Viartis 100 mg capsule moi
nintedanib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare orală

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nintedanib Viartis 150 mg capsule moi
nintedanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține esilat de nintedanib, echivalent cu nintedanib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină de soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule moi

30 × 1capsule moi
60 × 1 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nintedanib Viartis 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu doze unitare

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nintedanib Viartis 150 mg capsule moi
nintedanib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare orală

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Nintedanib Viatris 100 mg capsule moi Nintedanib Viatris 150 mg capsule moi nintedanib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nintedanib Viatris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nintedanib Viatris
3. Cum să luați Nintedanib Viatris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nintedanib Viatris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nintedanib Viatris și pentru ce se utilizează

Nintedanib Viatris conține substanța activă nintedanib, un medicament care aparține clasei așa-numiților inhibitori de tirozin-kinază și este utilizat pentru tratamentul următoarelor boli:

Fibroză pulmonară idiopatică (FPI) la adulți

FPI este o boală în care țesutul din plămânii dumneavoastră se îngroașă, se întărește și se cicatrizează în timp. Ca urmare, cicatrizarea scade capacitatea de transfer al oxigenului din plămâni în circulația sanguină, iar respirația profundă devine dificilă. Nintedanib Viatris ajută la scăderea cicatrizării suplimentare și rigidizării plămânilor.

Alte pneumopatii interstițiale difuze cu fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP) la adulți

În afară de FPI există și alte afecțiuni în care țesutul din plămânii dumneavoastră se îngroașă, devine rigid și se cicatrizează în timp (fibroză pulmonară), iar acest lucru continuă să se agraveze (fenotip progresiv). Exemple de astfel de afecțiuni sunt: pneumonită de hipersensibilitate, PID autoimune (de exemplu PID asociată poliartritei reumatoide), pneumopatie interstițială idiopatică nespecifică, pneumopatie interstițială idiopatică neclasificabilă și alte PID. Nintedanib Viatris ajută la reducerea cicatrizării și rigidizării plămânilor.

Pneumopatii interstițiale difuze (PID) fibrozante progresive, semnificative clinic, la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Fibroza pulmonară poate apărea la pacienții cu pneumopatie interstițială la copii (chILD). Când se întâmplă acest lucru, țesutul din plămânii copiilor și adolescenților se îngroașă, devine rigid și se cicatrizează în timp. Nintedanib Viatris ajută la reducerea cicatrizării și rigidizării plămânilor.

Pneumopatia interstițială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste

Scleroza sistemică (SSc), numită și sclerodermie (și scleroza sistemică juvenilă la copii și adolescenți), este o boală autoimună cronică rară care afectează țesutul conjunctiv din multe zone ale corpului. Sclerodermia cauzează fibroză (cicatrizare și rigidizare) a pielii și a altor organe interne, cum sunt plămânii. Atunci când plămânii sunt afectați de fibroză, acest lucru poartă denumirea de pneumopatie interstițială difuză (PID), prin urmare afecțiunea se numește PID-SSc. Fibroza la nivelul plămânilor

reduce capacitatea de a transporta oxigenul în circuitul sângelui, iar capacitatea de respirație scade. Nintedanib Viatris ajută la reducerea cicatrizării și rigidizării plămânilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nintedanib Viatris

Nu luați Nintedanib Viatris

- dacă sunteți gravidă.
- dacă sunteți alergic la nintedanib, arahide sau soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Nintedanib Viatris, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți sau ați avut probleme cu ficatul,
- dacă aveți sau ați avut probleme cu rinichii sau dacă v-a fost detectată o cantitate crescută de proteine în urină,
- dacă aveți sau ați avut probleme legate de sângerări,
- dacă luați medicamente pentru subțierea sângelui (cum sunt warfarina, fenprocumona sau heparina) pentru prevenirea coagulării sângelui,
- dacă luați pirfenidonă, deoarece este posibil ca acest lucru să crească riscul de a avea diaree, greață, vărsături și probleme cu ficatul,
- dacă aveți sau ați avut probleme cu inima (de exemplu un infarct miocardic),
- dacă vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală. Nintedanib poate afecta modul în care se vindecă plaga. Prin urmare, tratamentul cu Nintedanib Viatris va fi de obicei întrerupt dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Medicul va decide când este necesar să reluați tratamentul cu acest medicament.
- dacă aveți tensiune arterială mare,
- dacă aveți o tensiune anormal de mare la nivelul vaselor de sânge din plămâni (hipertensiune pulmonară),
- dacă aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.

Pe baza acestor informații, este posibil ca medicul să vă efectueze unele analize de sânge, de exemplu pentru a verifica funcția ficatului. Medicul va discuta despre rezultatele acestor teste cu dumneavoastră și va decide dacă vi se poate administra Nintedanib Viatris.

Informați-vă imediat medicul în timp ce luați acest medicament,

- dacă aveți diaree. Tratamentul precoce al diareei este important (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”);
- dacă prezentați vărsături sau senzație de rău (greață);
- dacă aveți simptome inexplicabile, de exemplu îngălbenirea pielii sau a albului ochiului (icter), urină de culoare închisă sau maro (de culoarea ceaiului), durere în partea dreaptă de sus a zonei stomacului (abdomen), sângerare sau învinetire mai rapidă decât de obicei sau senzație de oboseală. Acestea pot fi simptomele unor probleme grave ale ficatului;
- dacă prezentați durere severă la nivelul stomacului, febră, frisoane, senzație de greață, vărsături, rigiditate a abdomenului sau balonare, deoarece acestea ar putea fi simptomele unei perforații la nivelul peretelui intestinului („perforație gastro-intestinală”). De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut ulcer gastro-duodenal sau boală diverticulară în trecut sau dacă faceți tratament concomitent cu medicamente antiinflamatoare (AINS) (utilizate pentru reducerea durerii și inflamațiilor) sau cu corticosteroizi (utilizați pentru inflamație și alergii), deoarece aceste lucruri pot determina creșterea riscului;
- dacă prezentați o combinație de durere severă sau crampe la nivelul stomacului și sânge de culoare roșie în scaun sau diaree, întrucât acestea pot fi simptome ale unei inflamații la nivelul intestinului determinate de fluxul inadecvat de sânge;

- dacă prezentați durere, umflare, înroșire, senzație de căldură la nivelul unui membru, deoarece acestea ar putea fi simptome ale prezenței unui cheag de sânge într-o venă (un tip de vas sanguin);
- dacă prezentați presiune sau durere la nivelul pieptului, de obicei în partea stângă a corpului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului sau brațului, bătăi rapide ale inimii, respirație dificilă, greață, vărsături, deoarece acestea pot fi simptomele unui infarct miocardic;
- dacă aveți orice sângerare majoră;
- dacă manifestați învinețire, sângerare, febră, oboseală și confuzie. Acestea pot fi semne de deteriorare a vaselor sanguine, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT);
- dacă manifestați simptome precum durere de cap, modificări ale vederii, confuzie, criză convulsivă sau alte afectări neurologice, de exemplu slăbiciune la nivelul unui braț sau al unui picior, cu sau fără tensiune arterială crescută. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni la nivelul creierului numite sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR).

Copii și adolescenți

Nintedanib Viatris nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 6 ani.

Medicul dumneavoastră poate efectua examinări stomatologice cel puțin o dată la 6 luni, până când dezvoltarea dinților este finalizată, și poate monitoriza creșterea anual (prin imagistică osoasă) în timp ce luați acest medicament.

Nintedanib Viatris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante și medicamente obținute fără prescripție medicală.

Nintedanib Viatris poate interacționa cu alte medicamente. Următoarele sunt exemple de medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de nintedanib și, prin urmare, pot mări riscul de reacții adverse (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”):

- un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice (ketoconazol)
- un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (eritromicină)
- un medicament care vă afectează sistemul imunitar (ciclosporină)

Următoarele sunt exemple de medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice de nintedanib și, prin urmare, pot duce la o scădere a eficacității Nintedanib Viatris:

- un antibiotic utilizat pentru tratamentul tuberculozei (rifampicină)
- medicamente utilizate pentru tratamentul convulsiilor (carbamazepină, fenitoină)
- un preparat pe bază de plante pentru tratamentul depresiei (sunătoare)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Nu luați acest medicament în timpul sarcinii, deoarece vă poate afecta fătul și poate provoca malformații congenitale.

Trebuie să efectuați un test de sarcină pentru a vă asigura că nu sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu Nintedanib Viatris. Adresați-vă medicului dumneavoastră.

Contracepția

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă foarte eficientă pentru a preveni o sarcină atunci când încep să ia Nintedanib Viatris, în timp ce li se administrează Nintedanib Viatris și timp de cel puțin 3 luni de la încetarea tratamentului.
- Trebuie să discutați cu medicul despre cele mai adecvate metode contraceptive pentru dumneavoastră.
- Vărsăturile și/sau diareea sau alte afecțiuni gastro-intestinale pot afecta absorbția contraceptivelor hormonale orale, de exemplu a pilulelor anticoncepționale, și pot reduce

- eficacitatea acestora. Prin urmare, dacă prezentați aceste afecțiuni, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre o metodă contraceptivă alternativă mai adecvată.
- Spuneți imediat medicului sau farmacistului dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă în timpul tratamentului cu Nintedanib Viatris.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Nintedanib Viatris, deoarece poate exista riscul afectării sugarului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nintedanib Viatris poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine.

Nintedanib Viatris conține lecitină de soia

Nu luați acest medicament dacă sunteți alergic la soia sau la arahide (vezi pct. 2, la „Nu luați Nintedanib Viatris”).

3. Cum să luați Nintedanib Viatris

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Luati capsulele de două ori pe zi la intervale de aproximativ 12 ore, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, de exemplu o capsulă dimineața și o capsulă seara. Acest lucru asigură prezența unei cantități constante de nintedanib în sânge. Înghițiți capsulele întregi cu apă și nu mestecați capsulele. Se recomandă să luați capsulele cu alimente, de exemplu în timpul mesei sau imediat înainte sau după o masă. Nu deschideți și nu zdrobiți capsula (vezi pct. 5, la „Cum se păstrează Nintedanib Viatris”). Pentru a ușura înghițirea capsulelor, le puteți lua cu o cantitate mică (o linguriță) de alimente moi, reci sau la temperatura camerei, de exemplu piure de mere sau budincă de ciocolată. Înghițiți imediat capsula și nu o mestecați, pentru a avea siguranța că rămâne intactă.

Adulți

Doza recomandată este de o capsulă de 100 mg sau de o capsulă de 150 mg de două ori pe zi (un total de 200 mg sau de 300 mg pe zi).

Nu luați mai mult decât doza recomandată de 200 mg sau de 300 mg pe zi.

Dacă nu tolerați doza recomandată (vezi reacțiile adverse posibile la pct. 4), este posibil ca medicul să vă reducă doza zilnică de Nintedanib Viatris sau să vă recomande să încetați tratamentul cu Nintedanib Viatris. Nu scădeți doza sau nu încetați tratamentul fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Utilizare la copii și adolescenți

Doza recomandată depinde de greutatea pacientului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă, în orice moment în timpul tratamentului, greutatea pacientului este sub 13,5 kg.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme la ficat.

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă. Medicul dumneavoastră poate ajusta doza pe măsură ce tratamentul progresează.

Dacă nu tolerați doza recomandată de capsule Nintedanib Viatris pe zi (vezi reacțiile adverse posibile la pct. 4), medicul dumneavoastră vă poate reduce doza zilnică de Nintedanib Viatris.

Nu reduceți doza și nu opriți tratamentul din proprie inițiativă, fără a vă consulta mai întâi medicul.

Schema de administrare a capsulelor nintedanib la copii și adolescenți în funcție de greutate:

Interval de greutate în kilograme (kg)	Doze de nintedanib în miligrame (mg)
13,5-22,9 kg	50 mg (două capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi
23,0-33,4 kg	75 mg (trei capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi
33,5-57,4 kg	100 mg (o capsulă de 100 mg sau patru capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi
57,5 kg și peste	150 mg (o capsulă de 150 mg sau șase capsule de 25 mg [#]) de două ori pe zi

[#] Nintedanib Viatriș este disponibil numai sub formă de capsule moi de 100 mg și 150 mg. Astfel, Nintedanib Viatriș nu poate fi administrat pacienților copii și adolescenți care au nevoie de mai puțin de o doză completă de 100 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente care conțin nintedanib și care oferă această opțiune.

Dacă luați mai mult Nintedanib Viatriș decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Nintedanib Viatriș

Nu luați două capsule împreună dacă ați uitat să vă luați doza mai devreme. Trebuie să luați următoarea doză de Nintedanib Viatriș conform planificării, la următoarea oră programată, conform recomandărilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Nintedanib Viatriș

Nu încetați să luați Nintedanib Viatriș înainte de a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât v-a fost prescris de către medic.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este necesar să acordați atenție deosebită următoarelor reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Nintedanib Viatriș:

Diaree (foarte frecventă, poate afecta mai mult de 1 pacient din 10):

Diareea poate duce la deshidratare: o pierdere de lichide și săruri importante (electroliti, cum este sodiul sau potasiul) din organism. La primele semne de diaree beți multe lichide și adresați-vă imediat medicului. Începeți tratamentul antidiareic adecvat, de exemplu cu loperamidă, cât mai curând posibil.

În timpul tratamentului cu acest medicament s-au observat, de asemenea, următoarele reacții adverse.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Fibroză pulmonară idiopatică (FPI)

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)

- Senzație de rău (greață)
- Durere în partea inferioară a corpului (la nivelul abdomenului)
- Rezultate anormale ale analizelor ficatului

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)

- Vărsături
- Scădere a poftei de mâncare

- Scădere a greutatei corporale
- Sângerare
- Eruptie trecătoare pe piele
- Durere de cap

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)

- Pancreatită
- Inflamație a intestinului gros
- Probleme grave ale ficatului
- Număr scăzut de trombocite (trombocitopenie)
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Icter, adică îngălbenirea pielii și a albului ochilor din cauza concentrațiilor crescute de bilirubină
- Mâncărime
- Infarct miocardic
- Cădere a părului (alopecie)
- Cantitate crescută de proteine în urină (proteinurie)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Insuficiență renală
- Lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră)
- O afecțiune a creierului cu simptome precum durere de cap, modificări ale vederii, confuzie, criză convulsivă sau alte afectări neurologice, de exemplu slăbiciune la nivelul unui braț sau al unui picior, cu sau fără tensiune arterială crescută (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă)

Alte pneumopatii interstițiale difuze (PID) cu fenotip fibrozant progresiv

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)

- Senzație de rău (greață)
- Vărsături
- Scădere a poftei de mâncare
- Durere în partea inferioară a corpului (la nivelul abdomenului)
- Rezultate anormale ale analizelor ficatului

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)

- Scădere a greutatei corporale
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Sângerare
- Probleme grave ale ficatului
- Eruptie trecătoare pe piele
- Durere de cap

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)

- Pancreatită
- Inflamație a intestinului gros
- Număr scăzut de trombocite (trombocitopenie)
- Icter, adică îngălbenirea pielii și a albului ochilor din cauza concentrațiilor crescute de bilirubină
- Mâncărime
- Infarct miocardic
- Cădere a părului (alopecie)
- Cantitate crescută de proteine în urină (proteinurie)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Insuficiență renală
- Lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră)

- O afecțiune a creierului cu simptome precum durere de cap, modificări ale vederii, confuzie, criză convulsivă sau alte afectări neurologice, de exemplu slăbiciune la nivelul unui braț sau al unui picior, cu sau fără tensiune arterială crescută (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă)

Pneumopatie interstițială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc)

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)

- Senzație de rău (greață)
- Vărsături
- Durere în partea inferioară a corpului (la nivelul abdomenului)
- Rezultate anormale ale analizelor ficatului

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)

- Sângerare
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Scădere a poftei de mâncare
- Scădere a greutății corporale
- Durere de cap

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)

- Inflamație a intestinului gros
- Probleme grave ale ficatului
- Insuficiență renală
- Număr scăzut de trombocite (trombocitopenie)
- Erupție trecătoare pe piele
- Mâncărime

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infarct miocardic
- Pancreatită
- Icter, adică îngălbenirea pielii și a albului ochilor din cauza concentrațiilor crescute de bilirubină
- Lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră)
- Cădere a părului (alopecie)
- Cantitate crescută de proteine în urină (proteinurie)
- O afecțiune a creierului cu simptome precum durere de cap, modificări ale vederii, confuzie, criză convulsivă sau alte afectări neurologice, de exemplu slăbiciune la nivelul unui braț sau al unui picior, cu sau fără tensiune arterială crescută (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă)

Pneumopatii interstițiale difuze fibrozante (PID-F) la copii și adolescenți

Reacțiile adverse la copii și adolescenți au fost similare celor observate la pacienții adulți. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nintedanib Viatris

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că blisterul care conține capsulele este deschis sau capsula este ruptă. În cazul în care mâinile dumneavoastră intră în contact cu conținutul capsulei, spălați-vă imediat mâinile cu apă din abundență (vezi pct. 3).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nintedanib Viatris

- Substanța activă este nintedanib.
Fiecare capsulă moale de Nintedanib Viatris 100 mg conține esilat de nintedanib, echivalent cu nintedanib 100 mg.
Fiecare capsulă moale de Nintedanib Viatris 150 mg conține esilat de nintedanib, echivalent cu nintedanib 150 mg.
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: trigliceride cu lanț mediu, macrogolgliceride lauroil și lecitină de soia (E322)
Învelișul capsulei: gelatină, glicerol (E422), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172) și oxid galben de fier (E172).
Inscripție de culoare neagră: șelac, oxid negru de fier (E172), hidroxid de amoniu și propilenglicol (E1520).

Cum arată Nintedanib Viatris și conținutul ambalajului

Nintedanib Viatris 100 mg capsule moi se prezintă sub formă de capsule gelatinoase moi de culoarea piersicii, opace, alungite, inscripționate cu „JF1” și având dimensiunea de aproximativ 16 mm × 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg capsule moi se prezintă sub formă de capsule gelatinoase moi de culoare maro, opace, alungite, inscripționate cu „JF2” și având dimensiunea de aproximativ 18 mm × 7 mm.

Nintedanib Viatris este disponibil în blistere pentru eliberarea unui unități dozate care conțin 30 × 1 sau 60 × 1 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.