

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nintedanib Dr. Reddy's 100 mg capsule moi

Nintedanib Dr. Reddy's 150 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nintedanib Dr. Reddy's 100 mg capsule moi

O capsulă moale conține nintedanib esilat echivalent cu nintedanib 100 mg.

Nintedanib Dr. Reddy's 150 mg capsule moi

O capsulă moale conține nintedanib esilat echivalent cu nintedanib 150 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă)

Nintedanib Dr. Reddy's 100 mg capsule moi

Capsule gelatinoase moi, de culoarea piersicii, opace, alungite, cu dimensiuni de aproximativ 15 x 6 mm, imprimate cu „100” cu cerneală neagră, conținând o suspensie de culoare galben strălucitor.

Nintedanib Dr. Reddy's 150 mg capsule moi

Capsule gelatinoase moi, de culoare maronie, opace, alungite, cu dimensiuni de aproximativ 17 x 7 mm, imprimate cu „150” cu cerneală neagră, conținând o suspensie de culoare galben strălucitor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nintedanib Dr. Reddy's este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

De asemenea, Nintedanib Dr. Reddy's este indicat la adulți pentru tratamentul altor boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) cu fenotip progresiv (vezi pct. 5.1).

Nintedanib Dr. Reddy's este indicat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani pentru tratamentul bolilor pulmonare interstițiale fibrozante progresive (BPI), semnificative clinic (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Nintedanib Dr. Reddy's este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste pentru

tratamentul bolii pulmonare interstițiale asociate sclerozei sistemice (BPI-SS).

Nintedanib Dr. Reddy's este indicat în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat local, metastatic sau recurent local, cu histologie tumorală de adenocarcinom, după chimioterapia de primă linie.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți: Tratamentul trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul bolilor pentru care Nintedanib Dr. Reddy's este aprobat.

Copii și adolescenți: tratamentul trebuie inițiat numai după implicarea unei echipe pluridisciplinare (medici, radiologi, anatomopatologi) cu experiență în diagnosticarea și tratarea bolilor pulmonare interstițiale fibrozante (BPI).

Doze

Adulți

Fibroză pulmonară idiopatică (FPI), alte boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) cu fenotip fibrozant și boală pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice (BPI-SS)

Doza recomandată este de 150 mg nintedanib de două ori pe zi administrată la 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 schemei 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 nintedanib (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 3.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Doza recomandată de nintedanib este de 200 mg de două ori pe zi, administrată la aproximativ 12 ore, din ziua a doua până în ziua a 21-a ale unui ciclu de tratament standard de 21 de zile cu docetaxel.

Nintedanib nu trebuie administrat în aceeași zi cu administrarea chimioterapiei cu docetaxel (= ziua 1). Dacă este omisă o doză de nintedanib, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform schemei de administrare. Dozele zilnice individuale de nintedanib nu trebuie să depășească doza recomandată pentru a compensa dozele omise. Doza zilnică maximă recomandată de 400 mg nu trebuie depășită.

Pacienții pot continua tratamentul cu nintedanib după întreruperea docetaxel atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pentru doze, mod de administrare și modificările dozei de docetaxel, a se vedea informațiile despre medicament pentru docetaxel.

Ajustări ale dozei

Ca măsură inițială pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse (vezi Tabele 1 și 2), tratamentul cu nintedanib trebuie întrerupt temporar până când reacția adversă specifică s-a remis până la niveluri care permit continuarea tratamentului (până la gradul 1 sau la nivelul inițial).

Tratamentul cu nintedanib poate fi reluat cu o doză scăzută. Se recomandă ajustări treptate ale dozelor cu câte 100 mg pe zi (adică o scădere de 50 mg per doză), pe baza siguranței și tolerabilității individuale, conform descrierii din Tabelul 1 și Tabelul 2..

În cazul persistenței ulterioare a reacției (reacțiilor) adverse, și anume dacă pacientul nu tolerează doze de 100 mg de două ori pe zi, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit în mod permanent. În cazul unor creșteri specifice ale valorilor aspartataminotransferazei (AST)/alaninaminotransferazei (ALT) $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) în asociere cu creșterea valorilor bilirubinei totale $\geq 2 \times$ LSVN și fosfatazei alcaline (FAL) $< 2 \times$ LSVN (vezi Tabelul 2), tratamentul cu nintedanib trebuie întrerupt. Cu excepția cazului în care există o cauză alternativă stabilită, administrarea nintedanib trebuie oprită în mod permanent (vezi și pct. 4.4).

Tabelul 1: Ajustări ale dozei recomandate pentru nintedanib în caz de diaree, vărsături și alte reacții adverse non-hematologice sau hematologice

Reacție adversă CTCEA*	Ajustarea dozei
Diaree $\geq$ gradul 2 timp de mai mult de 7 zile consecutive, în pofida tratamentului antidiareic SAU Diaree $\geq$ gradul 3 în pofida tratamentului antidiareic	După întreruperea tratamentului și remiterea până la gradul 1 sau la nivelul inițial, scăderea dozei de la 200 mg de două ori pe zi la 150 mg de două ori pe zi și – dacă se consideră necesară a doua scădere a dozei – de la 150 mg de două ori pe zi la 100 mg de două ori pe zi.
Vărsături $\geq$ gradul 2 ȘI/SAU Greață $\geq$ gradul 3 în pofida tratamentului antiemetic	
Altă reacție adversă non-hematologică sau hematologică de $\geq$ gradul 3	

* CTCEA: Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse

Tabelul 2: Ajustări ale dozei recomandate pentru nintedanib în cazul creșterii ALT și/sau AST și bilirubinei

Valori crescute ale AST/ALT și bilirubinei	Ajustarea dozei
--	-----------------

Creșterea valorilor AST și/sau ALT > 2,5 x LSVN în asociere cu creșterea valorilor bilirubinei totale $\geq 1,5 \times \text{LSVN}$ SAU Creșterea valorilor AST și/sau ALT > 5 x LSVN	După întreruperea tratamentului și revenirea valorilor transaminazelor la $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$ în asociere cu revenirea bilirubinei la valori normale, scăderea dozei de la 200 mg de două ori pe zi la 150 mg de două ori pe zi și – dacă se consideră necesară a doua scădere a dozei – de la 150 mg de două ori pe zi la 100 mg de două ori pe zi.
Creșterea valorilor AST și /sau ALT > 3 $\times$ LSVN în asociere cu creșterea valorilor bilirubinei totale $\geq 2 \times \text{LSVN}$ și FAL < 2 $\times$ LSVN	Cu excepția cazului în care există o cauză alternativă recunoscută, administrarea nintedanib trebuie oprită definitiv.

AST: aspartataminotransferază; ALT: alaninaminotransferază;
FAL: fosfatază alcalină; LSVN: limita superioară a valorilor normale.

Copii și adolescenți cu vârste între 6 și 17 ani

Tratamentul bolilor pulmonare interstițiale fibrozante progresive (BPI), semnificative clinic și tratamentul bolii pulmonare interstițiale asociată sclerozei sistemice (BPI-SS)

Creșterea trebuie monitorizată periodic, iar evaluarea modificărilor cartilajului de creștere epifizar prin imagistică osoasă este recomandată anual la pacienții cu epifize deschise. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă semne de afectare a creșterii sau modificări ale cartilajului de creștere epifizar (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Examinarea dentară orală trebuie efectuată regulat, cel puțin o dată la 6 luni, până la finalizarea dezvoltării dentiției (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Doza recomandată de nintedanib pentru copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani se stabilește în funcție de greutatea corporală și se administrează de două ori pe zi, la aproximativ 12 ore (vezi Tabelul 3). Doza trebuie ajustată în funcție de greutate pe parcursul tratamentului.

Pentru doze care nu pot fi obținute cu acest medicament, sunt disponibile produse medicamentoase care conțin nintedanib în concentrații mai adecvate.

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

Interval de greutate corporală	Doza de nintedanib	Recomandare de reducere a dozei* de nintedanib
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 clasificarea 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.		

Grupe speciale de pacienți

Fibroză pulmonară idiopatică (FPI), alte boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) cu fenotip progresiv și boală pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice (BPI-SS)

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu au fost observate diferențe generale privind 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 ani, pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A clasificarea Child Pugh), doza recomandată de nintedanib este de 100 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. La copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A clasificarea Child Pugh) se recomandă o doză inițială redusă (vezi tabelul3). La pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A clasificarea Child Pugh) trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea tratamentului pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse.

Siguranța și eficacitatea nintedanib nu a fost investigată la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență hepatică clasa B și C clasificarea Child Pugh. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B clasificarea Child Pugh) și severă (clasa C clasificarea 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).

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici. În studiul pivot 1199.13, un număr de 85 pacienți (12,9% dintre pacienții cu diagnostic histologic de adenocarcinom) aveau vârsta ≥ 70 ani (vârsta mediană: 72 ani, interval: 70-80 ani) (vezi pct. 5.1). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Rasă și greutate corporală

Pe baza analizei farmacocinetice (FC) populaționale, nu este necesară ajustarea prealabilă a dozelor de nintedanib (vezi pct. 5.2). Datele de siguranță la pacienții de rasă neagră și afro-americani sunt limitate.

Insuficiență renală

Mai puțin de 1% dintr-o singură doză de nintedanib se excretă pe cale renală (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanib nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

Insuficiență hepatică

Nintedanib este eliminat predominant prin excreție biliară/fecale (> 90%). Expunerea a fost crescută la pacienții cu insuficiență hepatică (clasa A, B clasificarea Child Pugh; vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A clasificarea Child Pugh) pe baza datelor clinice. Datele limitate referitoare la siguranță, provenite de la 9 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B clasificarea Child Pugh) sunt insuficiente pentru a caracteriza această grupă de pacienți. Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanibului nu au fost investigate la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C clasificarea Child Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B clasificarea Child Pugh) și severă (clasa C clasificarea Child Pugh) nu se recomandă tratamentul cu nintedanib (a se vedea pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nintedanib la copii cu vârsta de 0-18 ani nu a fost stabilită.

Mod de administrare

Nintedanib Dr. Reddy's este pentru administrare orală. Capsulele trebuie luate cu alimente, înghițite întregi cu apă și nu trebuie mestecate, deoarece forma farmaceutică este o capsulă gelatinoasă moale care conține suspensie lichidă. Capsula nu trebuie deschisă sau zdrobită (vezi pct. 6.6). Capsulele de nintedanib 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

- Hipersensibilitate la nintedanib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina este contraindicată la paciențele cu FPI, BPI, BPI-SS (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fibroză pulmonară idiopatică (FPI), alte boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) și boală pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice (BPI-SS)

Tulburări gastro-intestinale

Diaree

În cadrul studiilor clinice (vezi pct. 5.1), 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 apărut 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 loperamidă, 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 cazul diareei severe persistente sub tratament simptomatic, terapia cu nintedanib trebuie oprită.

Greață și vărsături

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

Dacă simptomele persistă sub tratament de susținere adecvat (care include tratamentul antiemetic), poate fi necesară scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Tratamentul poate fi reluat cu o doză scăzută sau cu doza recomandată (a se vedea 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 clasificarea Child Pugh) sau severă (clasa C clasificarea 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 clasificarea Child Pugh). Pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A clasificarea Child Pugh) trebuie tratați cu o doză redusă de nintedanib (a se vedea pct. 4.2 și 5.2).

În asocierie cu tratamentul cu nintedanib au fost observate cazuri de afectare hepatică indusă de tratamentul cu nintedanib, care include afectare hepatică severă cu evoluție letală. Majoritatea evenimentelor hepatice apar în primele trei luni de tratament. Prin urmare, nivelurile de transaminaze hepatice și bilirubină trebuie investigate înainte de începerea tratamentului și în prima lună de tratament cu nintedanib. Pacienții trebuie 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 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 Ajustări ale dozei).

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 ereditară 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 SENSICIS). În cadrul studiilor clinice INPULSIS, un procent mai mare de pacienți au prezentat infarct miocardic în grupul cărui i s-a administrat nintedanib (1,6%) comparativ cu grupul cărui 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 SENSICIS, 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. Tratamentul cu nintedanib trebuie inițiat numai 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 nintedanib poate fi reluată după remisiunea

completă a colitei ischemice și evaluarea atentă a stării pacientului și a altor factori de risc.

Proteinurie în intervalul nefrotic 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 nintedanib poate crește tensiunea arterială. Măsurarea tensiunii arteriale sistemice trebuie efectuată periodic, conform indicațiilor clinice.

Hipertensiune pulmonară

Datele privind utilizarea nintedanib 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 SENCIS.

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 pacienții care pot prezenta o prelungire a intervalului QTc.

Copii și adolescenți

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

Există un grad ridicat de incertitudine în ceea ce privește magnitudinea beneficiului tratamentului la 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 3.

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.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tulburări gastro-intestinale

Diareea a fost reacția adversă gastro-intestinală cel mai frecvent raportată și a apărut în strânsă corelație temporală cu administrarea docetaxelului (vezi pct. 4.8). În cadrul studiului clinic LUME-Lung 1 (vezi pct. 5.1), majoritatea pacienților au prezentat diaree ușoară până la moderată.

În perioada ulterioară punerii pe piață, la utilizarea nintedanibului au fost raportate cazuri grave de diaree care duc la deshidratare și tulburări electrolitice. Diareea trebuie tratată de la apariția primelor semne prin hidratare adecvată și medicamente antidiareice, de exemplu loperamidă, și poate necesita întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu nintedanib (vezi pct. 4.2).

Greața și vărsăturile, în principal de intensitate ușoară până la moderată, au fost reacțiile adverse gastro-intestinale raportate frecvent (vezi pct. 4.8). Poate fi necesară întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu nintedanib (vezi pct. 4.2), chiar dacă se administrează terapie de susținere adecvată. Terapia de susținere pentru greață și vărsături poate include medicamente cu proprietăți antiemetice, de exemplu glucocorticoizi, antihistaminice sau antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ și hidratare adecvată.

În caz de deshidratare, este necesară administrarea de electroliți și lichide. În cazul apariției unor reacții adverse gastro-intestinale relevante, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de electroliți. Poate fi necesară întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu nintedanib (vezi pct. 4.2).

Neutropenie și sepsis

S-a observat o frecvență mai mare a neutropeniei de grad CTCEA ≥ 3 la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu nintedanib în asociere cu docetaxel comparativ cu monoterapia cu docetaxel. Au fost observate complicații ulterioare, cum sunt sepsisul sau neutropenia febrilă (incluzând cazuri cu rezultat letal).

În timpul tratamentului se impune monitorizarea hemoleucogramei, în mod special în timpul tratamentului în asociere cu docetaxel. La pacienții cărora li se administrează tratament cu nintedanib în asociere cu docetaxel trebuie efectuată monitorizarea frecventă a hemoleucogramei complete la începutul fiecărui ciclu de tratament, când concentrația plasmatică a medicamentului este minimă, și conform indicațiilor clinice după administrarea ultimului ciclu de asociere.

Funcția hepatică

Din cauza expunerii crescute, riscul de evenimente adverse poate fi crescut la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh; vezi pct. 4.2 și 5.2). Sunt disponibile date limitate referitoare la siguranță, provenite de la 9 pacienți cu carcinom hepatocelular și insuficiență hepatică moderată, încadrată la clasa B conform clasificării Child Pugh. Cu toate că nu au fost raportate aspecte neașteptate referitoare la siguranță la acești pacienți, datele sunt insuficiente pentru a susține o recomandare de tratament al pacienților cu insuficiență hepatică moderată. Eficacitatea nintedanibului nu a fost investigată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh). Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanibului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh). Tratamentul cu nintedanib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

În asociere cu tratamentul cu nintedanib au fost observate cazuri de leziuni hepatice induse de medicament, inclusiv leziuni hepatice severe cu rezultat letal. Creșterile concentrațiilor enzimelor hepatice (ALT, AST, FAL, gama-glutamyltransferaza (GGT)) și ale bilirubinei au fost reversibile la reducerea sau întreruperea administrării dozei, în majoritatea cazurilor.

Concentrațiile transaminazelor, FAL și ale bilirubinei trebuie investigate înainte de începerea tratamentului asociat cu nintedanib și docetaxel. Valorile trebuie monitorizate conform indicațiilor clinice sau periodic în timpul tratamentului, și anume în faza de tratament asociat cu docetaxel la începutul fiecărui ciclu de tratament și lunar, în cazul în care se continuă administrarea nintedanib sub formă de monoterapie după întreruperea administrării de docetaxel.

În cazul în care sunt măsurate creșteri relevante ale concentrațiilor enzimelor hepatice, poate fi necesară întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu nintedanib (vezi pct. 4.2). Trebuie căutate cauzele alternative ale creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice și luate măsurile adecvate, după cum este necesar. În cazul unor modificări specifice ale valorilor funcției hepatice (AST/ALT $> 3 \times$ LSVN; bilirubină totală $\geq 2 \times$ LSVN și FAL $< 2 \times$ LSVN), tratamentul cu nintedanib trebuie întrerupt. Cu excepția cazului în care există o cauză alternativă stabilită, administrarea nintedanib trebuie oprită în mod permanent (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu o greutate corporală scăzută (< 65 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 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 nintedanibului 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 Ajustări ale dozei).

Hemoragie

Inhibarea receptorilor pentru factorul de creștere endotelial vascular (VEGFR/RFCEV) ar putea fi asociată cu un risc crescut de hemoragie. În cadrul studiului clinic (LUME-Lung 1; vezi pct. 5.1) cu nintedanib, frecvența hemoragiilor în ambele grupuri de tratament a fost comparabilă (vezi pct. 4.8). Cel mai frecvent eveniment hemoragic a fost epistaxisul ușor până la moderat. Majoritatea evenimentelor hemoragice cu evoluție letală au fost asociate cu tumora. Nu au existat dezechilibre în ceea ce privește hemoragiile la nivelul aparatului respirator sau letale și nu s-au raportat hemoragii intracerebrale.

Pacienții cu hemoragie pulmonară recentă (> 2,5 ml sânge oxigenat) și pacienții cu tumori localizate la nivel central, cu evidențiere radiografică de invazie locală a vaselor sangvine principale sau cu evidențiere radiografică a tumorilor cavitare sau necrotice au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, nu se recomandă tratamentul acestor pacienți cu nintedanib.

Au fost raportate evenimente hemoragice non-grave și grave, dintre care unele au fost letale, în perioada ulterioară punerii pe piață, inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie (pentru datele din studii clinice, vezi și „Anticoagulare terapeutică” de mai jos). În caz de hemoragie, trebuie luate în considerare întreruperea, ajustarea dozei sau oprirea tratamentului în funcție de evaluarea clinică (vezi pct. 4.2). Evenimentele hemoragice din perioada ulterioară punerii pe piață includ, însă fără a fi limitate la acestea, organele gastro-intestinale, respiratorii și de la nivelul sistemului nervos central, cele mai frecvente fiind cele respiratorii.

Anticoagulare terapeutică

Nu sunt disponibile date din studiile clinice pentru pacienții cu predispoziție ereditară la sângerare sau pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză completă de tratament anticoagulant înainte de începerea tratamentului cu nintedanib (pentru experiența ulterioară punerii pe piață, vezi „Hemoragie” de mai sus). La pacienții cu tratament pe termen lung cu doze scăzute de heparine cu greutate moleculară mică sau acid acetilsalicilic, nu s-a observat o frecvență crescută a hemoragiilor. Pacienții care au prezentat evenimente tromboembolice în timpul tratamentului și care au necesitat tratament anticoagulant au putut continua tratamentul cu nintedanib și nu au prezentat o frecvență crescută de evenimente hemoragice. La pacienții cărora li se administrează concomitent tratament anticoagulant, cum este warfarină sau fenprocumonă, este necesară monitorizarea periodică în vederea modificărilor timpului de protrombină, raportului internațional normalizat (INR) și episoadelor de sângerare clinică.

Metastaze cerebrale

Metastaze cerebrale stabile

Nu s-a observat o frecvență crescută a hemoragiilor cerebrale la pacienții cu metastaze cerebrale tratate anterior în mod adecvat, care erau stabile timp de ≥ 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu nintedanib. Cu toate acestea, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape în vederea detectării semnelor și simptomelor de hemoragie cerebrală.

Metastaze cerebrale active

Pacienții cu metastaze cerebrale active au fost excluși din studiile clinice și în cazul acestora nu se recomandă tratamentul cu nintedanib.

Tromboembolie venoasă

Pacienții tratați cu nintedanib prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, incluzând embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în vederea detectării evenimentelor tromboembolice. Este necesară precauție mai ales la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru evenimente tromboembolice. Administrarea nintedanib trebuie întreruptă la pacienții cu reacții tromboembolice venoase cu risc vital.

Evenimente tromboembolice arteriale

Frecvența evenimentelor tromboembolice arteriale a fost comparabilă între cele două grupuri de tratament în studiul 1199.13 de fază 3 (LUME-Lung 1). Pacienții cu antecedente recente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral au fost excluși din studiu. Cu toate acestea, s-a observat o frecvență crescută a evenimentelor tromboembolice arteriale la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică (FPI) cărora li s-a administrat monoterapie cu nintedanib. Se impune prudență atunci când se administrează tratamentul la pacienți 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.

Perforații gastro-intestinale și colită ischemică

Frecvența perforațiilor gastro-intestinale a fost comparabilă între grupurile de tratament în cadrul studiului clinic. Cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, pacienții tratați cu nintedanib pot prezenta un risc crescut de perforații gastro-intestinale. În perioada ulterioară punerii pe piață, sub tratamentul cu nintedanib, au fost raportate cazuri de perforații gastro-intestinale și colită ischemică, dintre care unele au avut rezultat letal. Se impune prudență deosebită atunci când se administrează tratamentul la pacienții cărora li s-au efectuat anterior intervenții chirurgicale abdominale sau cu antecedente recente de perforație de organ cavităar. Prin urmare, administrarea nintedanib trebuie inițiată numai la cel puțin 4 săptămâni după o intervenție chirurgicală majoră. Tratamentul cu nintedanib trebuie oprit permanent la pacienții care dezvoltă perforație gastro-intestinală. La pacienții care dezvoltă colită ischemică, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit și, în mod excepțional, tratamentul cu nintedanib poate fi reluat după remisia completă a colitei ischemice și evaluarea atentă a stării pacientului și a altor factori de risc.

Proteinurie de rang nefrotic

După punerea pe piață au fost raportate foarte puține cazuri de proteinurie de rang nefrotic. În cazuri individuale, datele histologice au corespuns cu microangiopatie glomerulară, cu sau fără trombi renali. După întreruperea administrării nintedanib, s-a observat dispariția simptomelor. Întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere la pacienții care dezvoltă semne și simptome de sindrom nefrotic.

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.

Complicații ale vindecării plăgii

Pe baza mecanismului de acțiune, nintedanib poate afecta vindecarea plăgii. În cadrul studiului clinic LUME-Lung 1 nu s-a observat o frecvență crescută a tulburărilor legate de vindecarea plăgii. Nu s-au efectuat studii specifice care să investigheze efectul nintedanibului asupra vindecării plăgii. Ca urmare, tratamentul cu nintedanib trebuie inițiat sau – în cazul întreruperii perioperatorii – reluat numai în funcție de evaluarea clinică a vindecării adecvate a plăgii.

Efect asupra intervalului QT

Nu s-a observat prelungirea intervalului QT în cadrul programului studiilor clinice cu nintedanib (vezi pct. 5.1).

Deoarece alți inhibitori ai tirozin-kinazei sunt cunoscuți prin faptul că exercită un efect asupra intervalului QT, se impune prudență atunci când se administrează nintedanib la pacienții care ar putea prezenta o prelungire a intervalului QTc.

Grupe speciale de pacienți

În cadrul studiului 1199.13 (LUME-Lung 1) s-a observat o frecvență mai mare a EAS la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib și docetaxel care aveau o greutate corporală sub 50 kg, comparativ cu pacienții cu greutatea corporală ≥ 50 kg; totuși, numărul pacienților cu greutatea corporală sub 50 kg a fost mic. Prin urmare, se recomandă monitorizarea strictă la pacienții cu greutatea corporală < 50 kg.

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).

Administrarea concomitentă de nintedanib cu docetaxel (75 mg/m²) nu a modificat în mod semnificativ proprietățile farmacocinetice ale niciunui dintre medicamente.

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

Paciente cu FPI, BPI, BPI-SS

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 pacienților 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.

Paciente cu NSCLC

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). Deoarece nintedanib poate provoca afectare fetală și la om, nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică impune tratamentul. Testele de sarcină trebuie efectuate cel puțin înaintea tratamentului cu nintedanib.

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

Dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce i se administrează nintedanib, trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt. Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu nintedanib.

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 femeile 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).

Nu sunt disponibile date provenite de la om sau animale cu privire la efectele potențiale ale nintedanib asupra fertilității la femeie.

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

Fibroză pulmonară idiopatică (FPI), alte boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) cu fenotip progresiv și boală pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice (BPI-SS)

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 nintedanib 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 3 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 4: Rezumatul RAM în funcție de categoria de frecvență

Clasificare pe aparate, sisteme și organe termen preferat	Frecvență		
	Fibroză pulmonară idiopatică	Alte BPI cu fenotip fibrozant progresiv	Boală pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice
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 cardiace			
Infarct miocardic	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare			
Hemoragie (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
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
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	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 antidiareic, scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

O prezentare generală a evenimentelor de diaree raportate în cadrul studiilor clinice sunt prezentate în Tabelul 5:

Tabelul 5: 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.

Un total de 39 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 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 BPI cu fenotip fibrozant progresiv și BPI-SS, 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.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Rezumat al profilului de siguranță

Datele privind siguranța, furnizate la punctele de mai jos, sunt bazate pe studiul clinic de fază 3, pivot, randomizat, dublu-orb, global, 1199.13 (LUME-Lung 1) care a comparat tratamentul cu nintedanib și docetaxel față de placebo și docetaxel la pacienții cu NPNM avansat local sau metastatic sau recurent local, după chimioterapia de primă linie și pe baza datelor observate în perioada ulterioară punerii pe piață. Cel mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM), specifice pentru nintedanib au fost diaree, valori crescute ale enzimelor hepatice (ALT și AST) și vărsături. Tabelul 5 furnizează un rezumat al reacțiilor adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (SOC). Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse selectate, vezi pct. 4.4. Mai jos sunt descrise informațiile privind reacțiile adverse selectate, observate în cadrul studiului LUME-Lung 1.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 5 rezumă frecvențele reacțiilor adverse la medicament care au fost raportate în cadrul studiului pivot LUME-Lung 1 pentru pacienții cu NPNM cu diagnostic histologic de tumoră adenocarcinomatoasă

(n = 320) sau din perioada ulterioară punerii pe piață. Următorii termeni sunt utilizați pentru clasificarea RAM în funcție de frecvență: 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).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6: Rezumatul RAM în funcție de categoria de frecvență

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Neutropenie febrilă, abcese, sepsis		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (include neutropenie febrilă)	Trombocitopenie		
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut, dezechilibru electrolitic	Deshidratare, scădere în greutate		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică	Cefalee ¹⁾		
Tulburări cardiace			Infarct miocardic (vezi pct. 4.4)	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă
Tulburări vasculare	Hemoragie ¹⁾ (vezi pct. 4.4)	Tromboembolie venoasă ³⁾ , hipertensiune arterială		Anevrisme și disecții arteriale
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, greață, durere abdominală		Perforație ¹⁾ Pancreatită ²⁾	Colită
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale alaninaminotransferazei (ALT), valori crescute ale aspartataminotransferazei (AST) valori crescute ale fosfatazei alcaline (FAL) serice	Hiperbilirubinemie, valori crescute ale gama-glutamilttransferazei (GGT)	Leziune hepatică indusă de medicament	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mucozită (inclusiv stomatită), erupții cutanate tranzitorii, alopecie ¹⁾	Prurit		

Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie ¹⁾	Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)	
--	--	---------------------------	-------------------------------------	--

- ¹⁾ În studiile clinice, frecvența nu a fost crescută la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu nintedanib și docetaxel comparativ cu placebo și docetaxel.
- ²⁾ La pacienții la care s-a administrat nintedanib pentru tratamentul FPI și al NPNM s-au raportat cazuri de pancreatită. Majoritatea acestor evenimente au fost raportate la pacienții la care s-a administrat medicamentul pentru indicația FPI.
- ³⁾ Au fost raportate cazuri de embolie pulmonară

Descrierea anumitor reacții adverse

Diaree

Diareea a apărut la 43,4% ($\geq$ gradul 3: 6,3%) dintre pacienții cu adenocarcinom în grupul de tratament cu nintedanib. Cele mai multe dintre reacțiile adverse au apărut în strânsă corelație temporală cu administrarea docetaxelului. La majoritatea pacienților, diareea s-a remis în urma întreruperii tratamentului, administrării medicamentelor antidiareice și scăderii dozei de nintedanib.

Pentru măsurile recomandate și ajustările dozei în caz de diaree, vezi pct. 4.4 și, respectiv, 4.2.

Creșteri ale enzimelor hepatice și hiperbilirubinemie

Reacțiile adverse hepatice au apărut la 42,8% dintre pacienții la care s-a administrat nintedanib. Aproximativ o treime dintre acești pacienți au avut reacții adverse hepatice de severitate $\geq$ gradul 3. La pacienții cu valori crescute ale testelor funcției hepatice, stabilirea unei scheme de scădere treptată a dozei a reprezentat o măsură adecvată, iar întreruperea tratamentului a fost necesară la numai 2,2% dintre pacienți. La majoritatea pacienților, creșterile valorilor testelor funcției hepatice au fost reversibile. Pentru informații privind grupe speciale de pacienți, măsuri recomandate și ajustări ale dozelor în cazul creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice și bilirubinei, vezi pct. 4.4 și, respectiv, 4.2.

Neutropenie, neutropenie febrilă și sepsis

Sepsisul și neutropenia febrilă au fost raportate ca fiind complicații apărute în urma neutropeniei. Frecvențele sepsisului (1,3%) și neutropeniei febrile (7,5%) au fost crescute în cazul tratamentului cu nintedanib, comparativ cu grupul cu placebo. Pe parcursul tratamentului este important să se monitorizeze hemoleucograma pacientului, în mod special în timpul tratamentului în asociere cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Hemoragie

Au fost raportate evenimente hemoragice non-grave și grave, dintre care unele au fost letale, în perioada ulterioară punerii pe piață, inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulate sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie. Evenimentele hemoragice din perioada ulterioară punerii pe piață includ, însă fără a fi limitate la acestea, organele gastro-intestinale, respiratorii și de la nivelul sistemului nervos central, cele mai frecvente fiind cele respiratorii (vezi și pct. 4.4).

Perforație

După cum se anticipează pe baza mecanismului său de acțiune, perforația poate apărea la pacienții tratați cu nintedanib. Cu toate acestea, frecvența pacienților cu perforație gastro-intestinală a fost joasă.

Neuropatie periferică

De asemenea, este cunoscut faptul că în cazul tratamentului cu docetaxel se dezvoltă neuropatia periferică. Neuropatia periferică a fost raportată la 16,5% dintre pacienții din grupul cu placebo și la 19,1% dintre pacienții din grupul cu nintedanib.

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 la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro, adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există antidot specific sau tratament pentru supradozajul cu nintedanib. Doza unică maximă de nintedanib administrată în studiile de fază I a fost de 450 mg o dată pe zi. În plus, 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 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

Fibroză pulmonară idiopatică (FPI), alte boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) cu fenotip progresiv și boală pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice (BPI-SS)

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, SS/BPI-SS, BPI 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

Fibroză 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 anticipată a CVF la momentul inițial < 50% sau cu capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (DLCO, corectată pentru valoarea hemoglobinei) < 30% din valoarea anticipată 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 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 6 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

Tabelul 7: 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

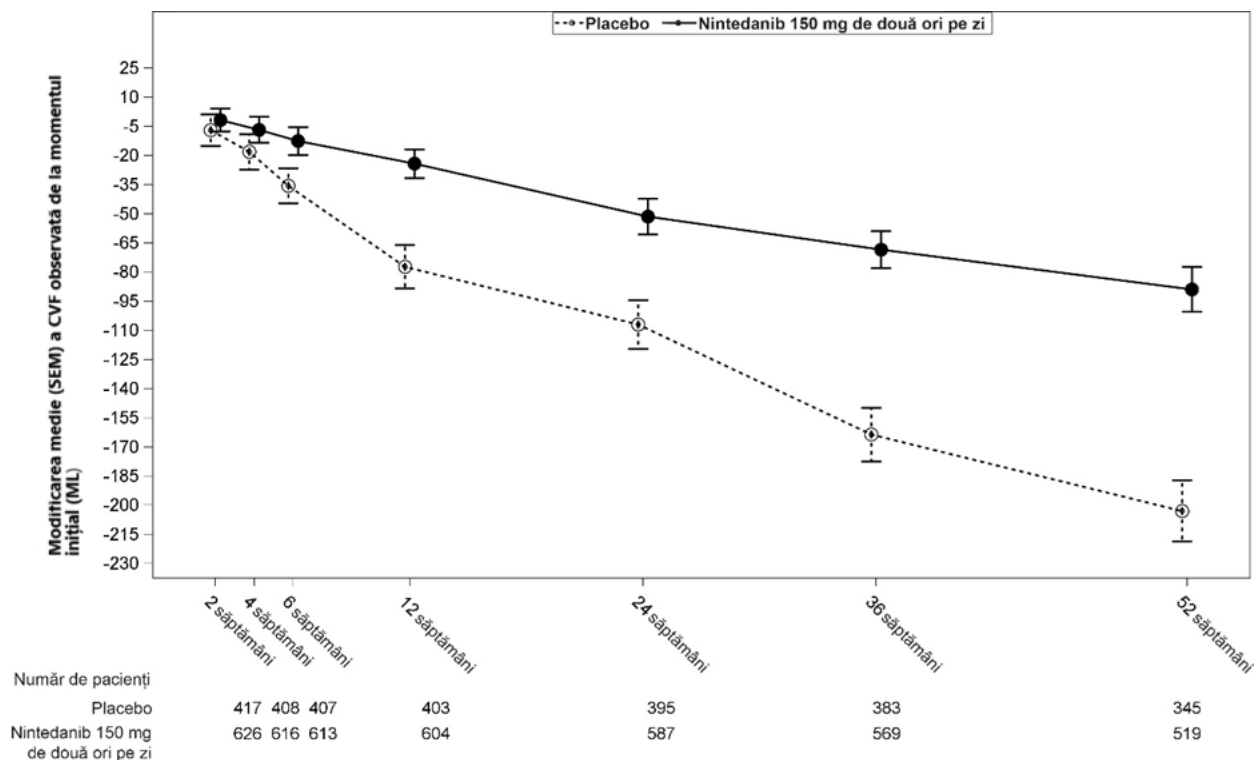
¹ Estimată pe baza unui model de coeficient de regresie aleatoriu.

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.

Ase vedea 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



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 referiță 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 7 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate

Tabelul 8: 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
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
ÎI 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
ÎI 95%		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
Valoarea p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacienții cu răspuns sunt acei pacienți care nu au prezentat un declin absolut a CVF mai mare de 5% sau mai mare de 10% din valoarea anticipată, în funcție de prag și de evaluarea CVF la 52 săptămâni.

² Pe baza unei regresii logistice.

Timpul până la progresie (scădere absolută a % CVF anticipat $\geq$ 10% sau deces)

În ambele studii clinice INPULSIS, riscul progresiei a fost scăzut, în mod semnificativ statistic, pentru pacienții tratați cu nintedanib comparativ cu cei tratați cu 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 tratați cu nintedanib comparativ cu cei tratați cu placebo

Tabelul 9: Frecvența pacienților cu declin absolut a % CVF anticipat $\geq$ 10% 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
ÎI 95%		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Pe baza datelor colectate, până la 372 zile (52 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 (ÎI 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 numeric, de apariție a primei exacerbări acute la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo. A se vedea Tabelul 10 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

**Tabelul 10: Frecvența pacienților cu exacerbări acute ale FPI pe parcursul celor 52 săptămâni
analiza intervalului de timp până la apariția primei exacerbări, pe baza evenimentelor
raportate de către investigator, în studiile 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)
Comparație cu placebo ¹						
Valoarea p^2		0,6728		0,0050		0,0823
Raportul riscului ³		1,15		0,38		0,64
ÎI 95%		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Pe baza datelor recoltate, până la 372 zile (52 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 (ÎI 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 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 (ÎI 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 11: 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
II 95%		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Pe baza datelor colectate, până la 372 zile (52 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 pacienții cu FPI (INPULSIS-ON)

Un studiu de extensie în regim deschis efectuat cu nintedanib a inclus 734 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, multinațional, 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 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 nintedanib 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 mediei absolute (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 boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) cu fenotip progresiv

Eficacitatea clinică a nintedanib a fost studiată la pacienți cu alte BPI 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 BPI 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 cea anticipată și o valoare DLCO între 30% și 80% din cea anticipată. Cerința a fost ca boala pacienților să fi progresat în pofida abordării terapeutice considerate adecvate în practica clinică pentru BPI relevantă a pacientului.

În total, au fost randomizați 663 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 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 săptămâni și timpul până la deces în decurs de 52 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 BPI subiacentă în grupurile reprezentate în studiu au fost pneumonită de hipersensibilitate (26,1%), BPI autoimune (25,6%), pneumopatie interstițială idiopatică nespecifică (18,9%), pneumopatie interstițială idiopatică neclasificabilă (17,2%) și alte BPI (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 BPI. Experiența cu nintedanib în formele foarte rare de BPI fibrozante progresive este limitată.

Rata anuală de declin a valorii CVF

Rata anuală de declin a valorii CVF (în ml) în decurs de 52 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 11), ceea ce corespunde unei eficacități relative a tratamentului de 57,0%.

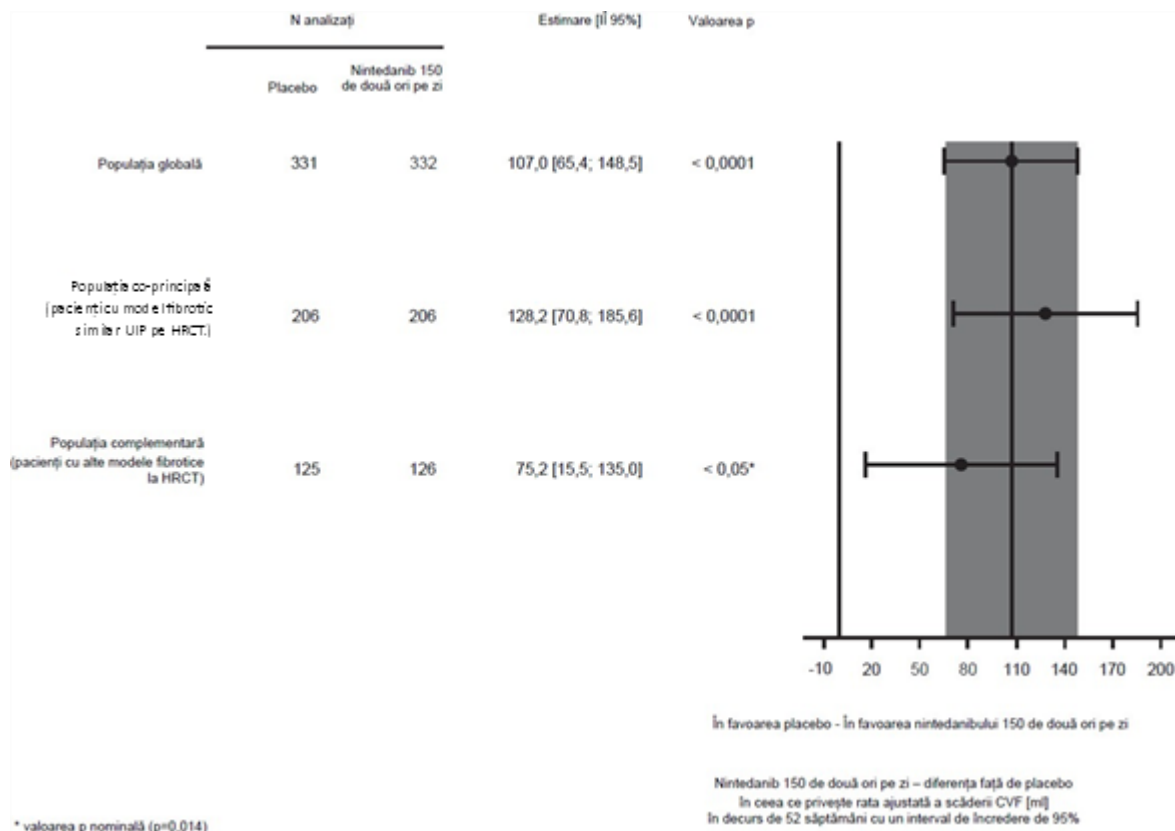
Tabelul 12: Rata anuală de declin a valorii CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni

	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
ÎI 95%		(65,4; 148,5)
Valoarea p		< 0,0001

¹ Pe baza unei regresii cu coeficient aleatoriu, cu efecte categoricale fixe ale tratamentului, modelului HRCT, efectelor continue fixe ale timpului, CVF la momentul inițial [ml] și cu includerea interacțiunilor 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).

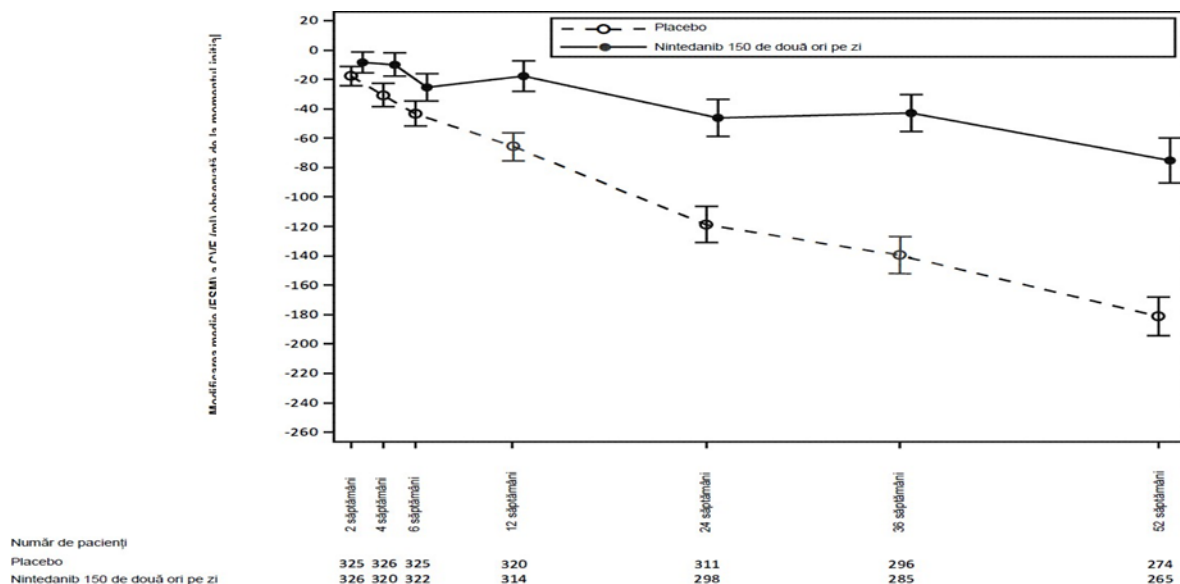
Figura 2: Graficul Forest al ratei anuale de declin a valorii CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni la populațiile de pacienți



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 % anticipate la momentul inițial și diagnostic clinic de BPI 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 săptămâni



În plus, au fost observate efecte favorabile ale nintedanib asupra modificării absolute medii ajustate a CVF% anticipate față de momentul inițial în săptămâna 52. Modificarea absolută medie ajustată a CVF% anticipate 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 (II 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 a valorii CVF% anticipate care nu este mai mare de 5%, 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 13).

Tabelul 13: 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
II 95%		(1,46; 2,76)

Valoarea p nominală		< 0,0001
Prag de 10%		
Număr (%) de pacienți cu răspuns CVF ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparație cu placebo		
Raportul probabilităților ²		1,42
ÎI 95%		(1,04; 1,94)
Valoarea p nominală		0,0268

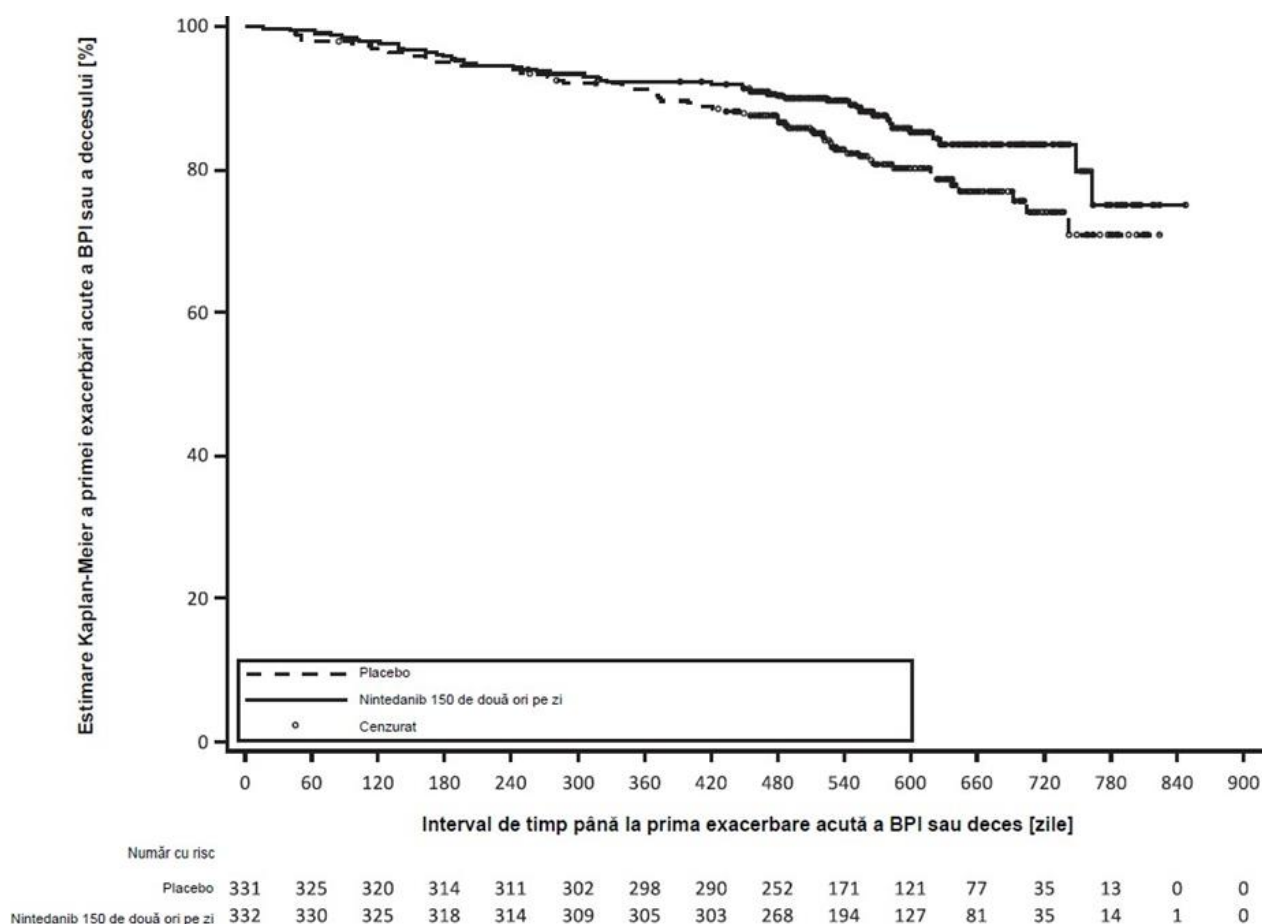
¹ Pacienții cu răspuns sunt acei pacienți care nu au prezentat un declin relativ a CVF% anticipate mai mare de 5% sau mai mare de 10%, în funcție de prag și de evaluarea CVF la 52 săptămâni (pacienții cu date lipsă în săptămâna 52 au fost considerați fără răspuns).

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

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

Pe parcursul întregului studiu, proporția de pacienți cu cel puțin un eveniment de prima exacerbare acută a BPI sau deces a fost 13,9% în grupul cu nintedanib și 19,6% în grupul cu placebo. RR a fost 0,67 (ÎI 95%: 0,46; 0,98; valoarea p nominală = 0,0387), ceea ce indică o reducere cu 33% a riscului de prima exacerbare acută a BPI 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 BPI sau deces pe parcursul întregului studio



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 $\geq 10\%$ a CVF anticipată) sau deces

În cadrul studiului clinic INBUILD, riscul de progresie (declin absolut $\geq 10\%$ a CVF%anticipate) sau de deces a fost redus la pacienții tratați cu nintedanib. Proporția 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 $\geq 10\%$ a CVF%anticipate) 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).

Boală pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice (BPI-SS)

Eficacitatea clinică a nintedanib a fost studiată la pacienți cu BPI-SS în cadrul unui studiu clinic de fază III, în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (SENSCIS). Pacienții au fost diagnosticați cu BPI-SS 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 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 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 generale, 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 scleroză sistemică afectare cutanată difuză și 48,1% aveau scleroză 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 13), ceea ce corespunde unui efect relativ al tratamentului de 43,8%.

Tabelul 14: 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
II 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

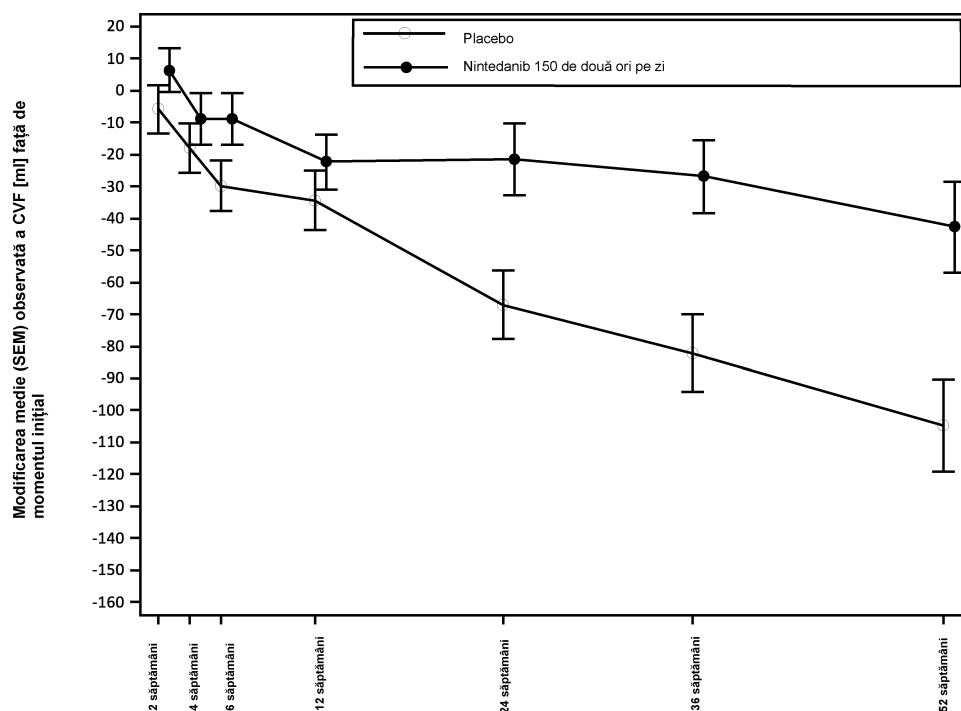
Efectul nintedanib în ceea ce privește reducerea ratei anuale de declin a CVF a fost similar în toate analizele de sensibilitate prespecificate și nu a fost detectată nicio eterogenitate în subgrupurile prespecificate (de exemplu în funcție de vârstă, sex și utilizarea de micofenolat).

În plus, s-au observat efecte similare asupra altor criterii finale de evaluare a funcției pulmonare, de exemplu modificarea absolută în ml a CVF în săptămâna 52 față de momentul inițial (Figura 5 și Tabelul 14) și rata de declin a CVF în % anticipate în decurs de 52 săptămâni (Tabelul 15), ceea ce furnizează o documentare suplimentară a efectelor nintedanib asupra încetirii progresiei BPI-SS. Mai mult, în grupul cu nintedanib au existat mai puțini pacienți cu un declin absolut a CVF > 5% anticipate (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 Ofev în timpul tratamentului asupra încetirii progresiei BPI-SS 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



Număr de pacienți

Placebo

Nintedanib 150 de două ori pe zi

283	281	280					
283	281	273	283	280	268	257	
283	281	273	278	265	262	241	

Tabelul 15: 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
II 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 16: Rata anuală de declin a CVF (% anticipată) 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		
Diferență ¹		1,15
II 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 [%anticipată] 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 (Î 95% -2,69; -1,65)) și grupul cu placebo (-1,96 (Î 95% -2,48; -1,45)). Diferența medie ajustată între grupurile de tratament a fost -0,21 (Î 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 (Î 95% -0,92; 2,55)) și grupul cu placebo (-0,88 (Î 95% -2,58; 0,82)). Diferența medie ajustată între grupurile de tratament a fost 1,69 (Î 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 (Î 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

Tratamentul bolilor pulmonare interstițiale fibrozante progresive (BPI), semnificative clinic și tratamentul bolii pulmonare interstițiale asociată sclerozei sistemice (BPI-SS) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Siguranța și eficacitatea clinică a nintedanib la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu boli pulmonare interstițiale fibrozante (BPI) semnificative clinic au fost studiate în cadrul unui studiu de fază III randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, (InPedILD 1199.337) (vezi pct. 4.2).

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 BPI fibrozantă semnificativă clinic și CVF previzionată de cel puțin 25%. Pacienții au fost clasificați ca având BPI 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 previzionate $\geq 10\%$, un declin relativ a CVF previzionate de 5-10% 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 .

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.

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

- (6-11 ani: 12 pacienți, 12-17 ani: 27 pacienți). Vârsta medie [abatere standard (AS)] a fost 12,6 (3,3) ani.
- Greutatea corporală medie (AS) a fost de 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 ani: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 ani: 49,1 kg (16,0 kg).
- Scorul mediu global IMC-Z raportat la vârstă (AS) la momentul inițial a fost -0,6 (1,8).
- Scorul mediu global CVF-Z (AS) la momentul inițial a fost - 3,5 (1,9).

Cele mai frecvente diagnostice subiacente unice de BPI fost :

- „deficit de proteină de suprafață” (nintedanib: 26,9%, placebo: 38,5%)
- „scleroză sistemică” (nintedanib: 15,4%, placebo: 23,1%)
- „pneumonită toxică/de iradiere/indusă medicamentos” (nintedanib: 11,5%, placebo: 7,7%).
- Pneumonita cronică de hipersensibilitate a fost raportată la 2 pacienți (nintedanib: 7,7%).
- Restul diagnosticelor de BPI subiacentă raportate la câte 1 pacient au fost:
 - fibroză post-HSCT
 - AR juvenilă
 - artrită idiopatică juvenilă
 - dermatomiozită (DM)
 - pneumonită interstițială descuamativă
 - gripă H1N1
 - etiologie neprecizată (boală pulmonară difuză cronică)
 - sindrom Copa
 - mutație genetică Copa
 - boală a țesutului conjunctiv nediferențiat
 - bronșiolită obliterantă post-infecțioasă
 - BPI nespecificată
 - idiopatică
 - vasculopatie STING de etiologie genetică

Rezultatele obiectivului primar au fost:

- **Expunerea la nintedanib:**
 - 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).
- **Reacții adverse apărute sub tratament (săptămâna 24) :**
 - Grupul cu nintedanib a fost de 84,6% (6-11 ani: 75,0%, 12-17 ani: 88,9%)
 - Grupul cu placebo a fost 84,6% (6-11 ani: 100%, 12-17 ani: 77,8%).

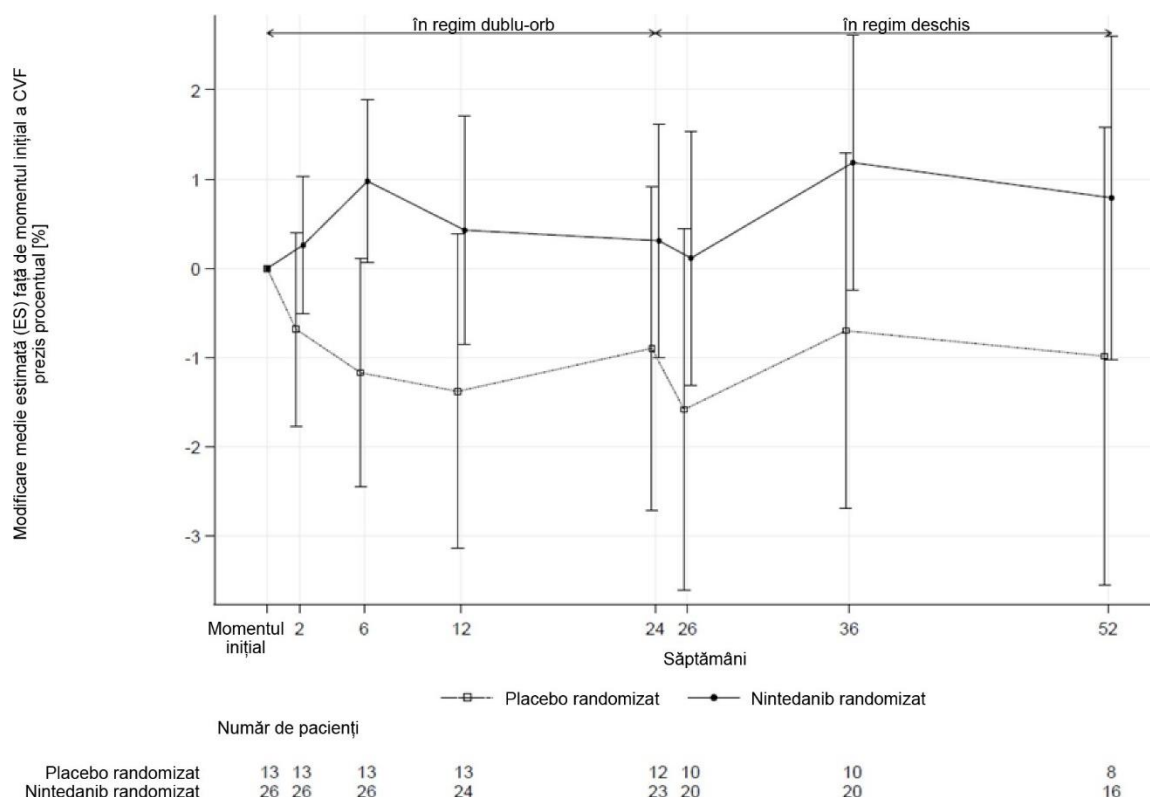
Modificarea valorii capacității vitale forțate (CVF) % previzionate față de momentul inițial a fost investigată ca un criteriu final secundar de eficacitate. Rezultate (**Error! Reference source not found.**):

- **Săptămâna 24**
 - Grupul cu nintedanib: modificare medie ajustată = 0,31 (ÎI 95%: -2,36; 2,98)
 - Grupul cu placebo: modificare medie ajustată = -0,89 (ÎI 95%: -4,61; 2,82)

- Diferența în ceea ce privește CVF % din prezis 1,21 (ÎI 95%: -3,40; 5,81) în favoarea nintedanib.
- **Săptămâna 52.**
 - Grupul cu nintedanib randomizat: modificare medie ajustată = 0,79 (ÎI 95%: -2,95
 - Grupul cu placebo randomizat: modificare medie ajustată = -0,98 (ÎI 95%: -6,26; 4,30)

Pentru criteriul final de evaluare reprezentat de CVF % previzionată și un număr de alte criterii finale exploratorii de evaluare a eficacității, 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.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu produsul de referință la toate subgrupele de copii și adolescenți în FPI. Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu produsul de referință la copiii cu vârsta sub 6 ani în BPI fibrozante (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Mecanism de acțiune

Nintedanib este un inhibitor triplu al angiokinazei, care blochează activitatea kinazică a receptorilor factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR/RFCEV 1-3), a receptorilor factorului de creștere derivat din plachetele sangvine (PDGFR α și β) și a receptorilor factorului de creștere fibroblastic (FGFR 1-3). Nintedanib se leagă competitiv de situsul de legare a adenozin trifosfatului (ATP) al acestor receptori și blochează semnalizarea intracelulară, de importanță fundamentală pentru proliferarea și supraviețuirea celulelor endoteliale, precum și a celulelor perivascularare (pericite și celule musculare netede vasculare). În plus, sunt inhibitate protein-tirozin-kinaza de tip Fms (Flt)-3, protein-tirozin-kinaza specifică limfocitelor (Lck) și protein-tirozin-kinaza proto-oncogenică Src (Src).

Efecte farmacodinamice

Angiogeneza tumorală reprezintă un aspect fundamental care contribuie la dezvoltarea tumorală, la progresia și formarea de metastaze și este declanșată în principal de eliberarea factorilor proangiogenici secretați de celulele tumorale (VEGF și bFGF) pentru a atrage celulele endoteliale și perivascularare ale gazdei, pentru a facilita aportul de oxigen și substanțe nutritive prin intermediul sistemului vascular al organismului gazdă. În modelele preclinice de boală, nintedanibul, în monoterapie, a interferat în mod eficace cu formarea și menținerea sistemului vascular tumoral, determinând inhibarea creșterii tumorale și stază tumorală. În mod special, tratamentul xenogrefelor tumorale cu nintedanib a dus la o scădere rapidă a densității microvasculare tumorale, a acoperirii vasculare a pericitelor și a perfuziei tumorale.

Măsurătorile imagistice prin rezonanță magnetică cu amplificarea contrastului dinamic (IRM-ECD) au arătat un efect antiangiogen produs de nintedanib la om. Efectul nu a fost clar dependent de doză, dar majoritatea răspunsurilor au fost observate la doze ≥ 200 mg. Regresia logistică a evidențiat o asociere semnificativă statistic a efectului antiangiogen cu expunerea la nintedanib. Efectele IRM-ECD au fost observate la 24-48 ore după prima doză de medicament și s-au menținut sau chiar au crescut după tratamentul continuu, în decurs de câteva săptămâni. Nu s-au evidențiat corelații între răspunsul IRM-ECD și reducerea ulterioară, semnificativă clinic, a dimensiunilor leziunilor țintă, dar răspunsul IRM-ECD a fost asociat cu stabilizarea bolii.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitate în cadrul studiului pivot de fază 3 LUME-Lung 1

Eficacitatea și siguranța nintedanib au fost investigate la 1 314 pacienți adulți cu NPNM avansat local, metastatic sau recurent local, după administrarea unei linii anterioare de chimioterapie. Termenul „recurent local” a fost definit prin reapariția locală a tumorii fără metastaze la intrarea în studiu. Studiul a inclus 658 pacienți (50,1%) cu adenocarcinom, 555 pacienți (42,2%) cu carcinom cu celule scuamoase și 101 pacienți (7,7%) cu altă histologie tumorală.

Pacienții au fost repartizați randomizat (1:1) pentru a li se administra nintedanib 200 mg pe cale orală, de două ori pe zi, în asociere cu docetaxel pe cale intravenoasă în doză de 75 mg/m² o dată la 21 zile (n = 655) sau placebo pe cale orală, de două ori pe zi, în asociere cu docetaxel 75 mg/m² o dată la 21 zile (n = 659). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) (0, respectiv 1), tratamentul anterior cu bevacizumab (da, respectiv nu), metastazele cerebrale (da, respectiv nu) și diagnosticul histologic al tumorii (diagnostic histologic de tumoră scuamoasă, respectiv non-scuamoasă).

Caracteristicile pacienților au fost repartizate echilibrat între grupurile de tratament, în cadrul populației generale și pe subgrupuri în funcție de rezultatele histologice. În populația generală, 72,7% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților nu erau de rasă asiatică (81,6%), vârsta mediană a fost de 60 ani, statusul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (28,6%) sau 1 (71,3%); un pacient a avut statusul de performanță ECOG la momentul inițial de 2. Cinci virgulă opt procente (5,8%) dintre pacienți au avut metastază cerebrală stabilă la intrarea în studiu, iar 3,8% au urmat anterior tratament cu

bevacizumab.

Stadiul bolii a fost determinat la momentul diagnosticului, prin utilizarea Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC) Ediția 6 sau Ediția 7. În populația generală, 16,0% dintre pacienți au avut stadiul bolii < IIIB/IV, 22,4% au avut stadiul bolii IIIB, iar 61,6% au avut stadiul bolii IV. 9,2% dintre pacienți au intrat în studiu cu stadiul de boală recurentă locală, așa cum a fost evaluat la momentul inițial. Dintre pacienții cu tumoră cu tipologie histologică adenocarcinomatoasă, 15,8% au avut stadiul bolii < IIIB/IV, 15,2% au avut stadiul bolii IIIB, iar 69,0% au avut stadiul bolii IV. 5,8% dintre pacienții cu adenocarcinom au intrat în studiu cu stadiul de boală recurentă locală, așa cum a fost evaluat la momentul inițial.

Criteriul de evaluare finală principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB), așa cum a fost evaluată de către un comitet independent de evaluare (CIE) pe baza populației cu intenție de tratament (IdT) și testată histologic. Supraviețuirea generală (SG) a fost criteriul cheie de evaluare finală secundar. Alte rezultate legate de eficacitate au inclus răspunsul obiectiv, controlul bolii, modificarea dimensiunilor tumorii și calitatea vieții legată de starea de sănătate.

Adăugarea de nintedanib la docetaxel a dus la o scădere semnificativă statistic, cu 21%, a riscului de evoluție a bolii sau de deces, pentru populația generală (raportul riscului (RR) 0,79; intervalul de încredere 95% (ÎI): 0,68-0,92; $p = 0,0019$) conform determinărilor Comitetului independent de evaluare. Acest rezultat a fost confirmat în cadrul analizei de urmărire a SFPB (RR 0,85, ÎI 95%: 0,75-0,96; $p = 0,0070$) care a inclus toate evenimentele colectate în momentul analizei finale a SG. Analiza supraviețuirii generale la populația generală de pacienți nu a atins semnificația statistică (RR 0,94; ÎI 95%: 0,83-1,05). Este de menționat faptul că analizele preplanificate conform rezultatelor histologice au indicat o diferență statistic semnificativă a SG între grupurile de tratament, exclusiv în cadrul populației cu adenocarcinom (Tabelul 16).

După cum se observă în Tabelul 17, adăugarea de nintedanib la docetaxel a dus la o scădere semnificativă statistic, cu 23%, a riscului de evoluție a bolii sau de deces, pentru populația cu adenocarcinom (RR 0,77; ÎI 95%: 0,62-0,96). În conformitate cu aceste observații, criteriile finale corelate ale studiului, cum sunt controlul bolii și modificările dimensiunilor tumorale, au prezentat îmbunătățiri semnificative

Tabelul 17: Rezultatele privind eficacitatea în cadrul studiului LUME-Lung 1 pentru pacienții cu diagnostic histologic de tumoră adenocarcinomatoasă

	Nintedanib + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
Supraviețuire fără progresia bolii (SFPB)* – analiză primară		
Pacienți, n	277	285
Numărul cazurilor de decese sau de progresie a bolii, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Valoarea mediană a SFPB [luni]	4,0	2,8
RR (ÎI 95%)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valoarea p calculată cu testul Log-Rank stratificat**	0,0193	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFPB)*** – analiză la urmărire		
Pacienți, n	322	336
Numărul cazurilor de decese sau de progresie a bolii, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Valoarea mediană a SFPB [luni]	4,2	2,8
RR (ÎI 95%)	0,84 (0,71; 1,00)	
Valoarea p calculată cu testul Log-Rank stratificat**	0,0485	
Controlul bolii [%]	60,2	44,0

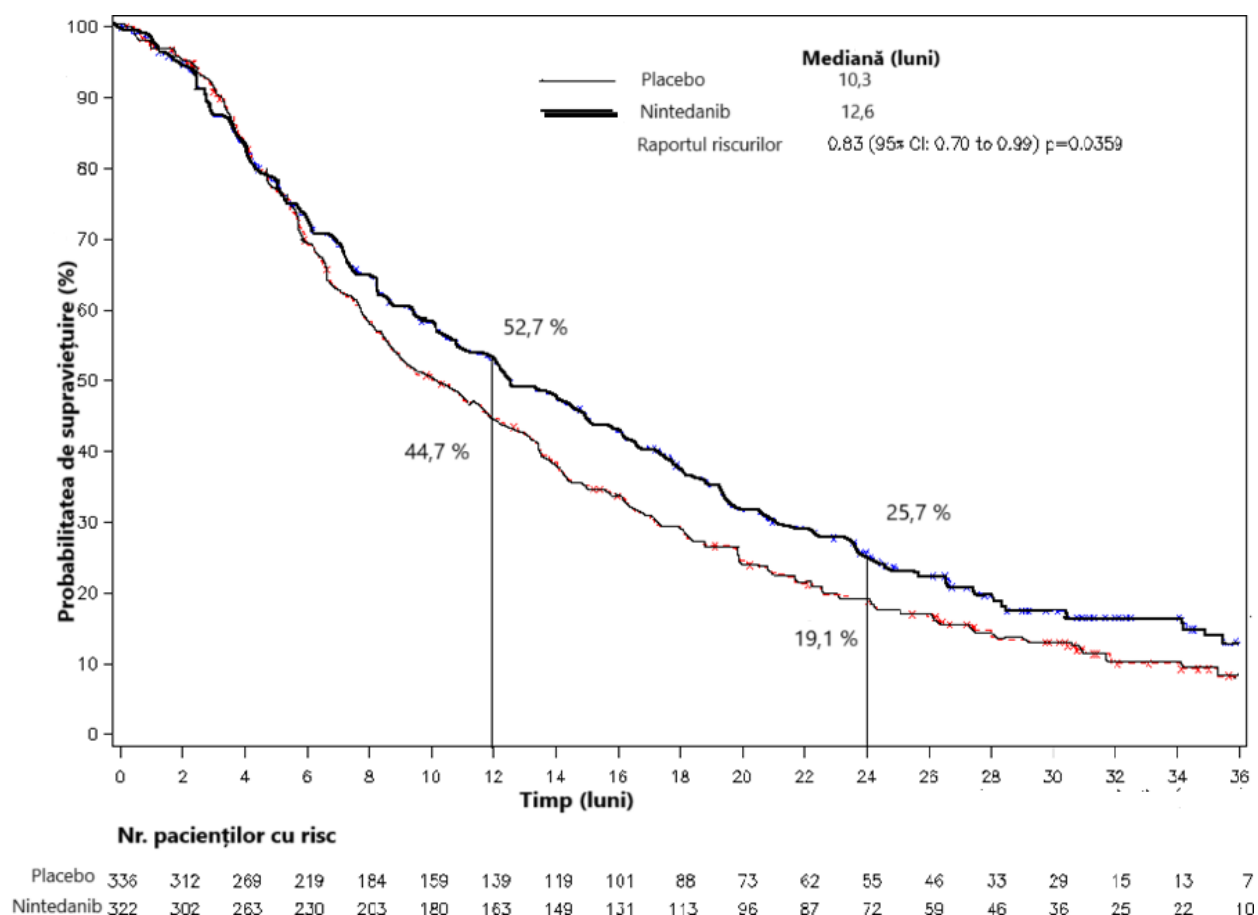
Raportul probabilităților (ÎI 95%) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
valoarea p ⁺	< 0,0001	
Răspunsul obiectiv [%]	4,7	3,6
Raportul probabilităților (ÎI 95%) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
valoarea p ⁺	0,4770	
Micșorarea tumorii [%] ^o	-7,76	-0,97
valoarea p ^o	0,0002	
Supraviețuire generală***		
Pacienți, n	322	336
Numărul cazurilor de decese, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Valoarea mediană a SG [luni]	12,6	10,3
RR (ÎI 95%)	0,83 (0,70; 0,99)	
Valoarea p calculată cu testul Log-Rank stratificat*	0,0359	

RR: raportul riscurilor; ÎI: interval de încredere

- * Analiza primară privind SFPB efectuată atunci când s-a observat cel de-al 713-lea eveniment privind SFPB pe baza evaluării CIE în populația generală cu IdT (332 evenimente la pacienții cu adenocarcinom).
- ** Stratificat pe baza statusului de performanță ECOG (0, respectiv 1) la momentul inițial, prezenței metastazelor cerebrale la momentul inițial (da, respectiv nu) și tratamentului anterior cu bevacizumab (da, respectiv nu).
- *** Analiza SG și analiza privind SFPB în perioada de urmărire au fost efectuate atunci când s-au observat 1 121 cazuri de deces în populația generală cu IdT (535 evenimente la pacienții cu adenocarcinom).
- + Raportul probabilităților și valoarea p au fost obținute pe baza unui model de regresie logistică ajustată pentru statusul de performanță ECOG la momentul inițial (0, respectiv 1).
- o Media ajustată a celei mai bune modificări procentuale față de momentul inițial și a valorii p obținute printr-un model ANOVA de ajustare pe baza statusului de performanță ECOG (0, respectiv 1) la momentul inițial, prezenței metastazelor cerebrale la momentul inițial (da, respectiv nu) și tratamentului anterior cu bevacizumab (da, respectiv nu).

La pacienții cu adenocarcinom s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG, în favoarea tratamentului cu nintedanib și docetaxel, cu o scădere de 17% a riscului de deces (RR 0,83, p = 0,0359) și o îmbunătățire a SG mediane de 2,3 luni (10,3, respectiv 12,6 luni, Figura 7).

Figura 7: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală a pacienților cu diagnostic histologic de tumoră adenocarcinomatasă în funcție de grupul de tratament în studiul clinic LUME-Lung 1



O evaluare prespecificată a fost efectuată la populația de pacienți cu adenocarcinom despre care s-a considerat că au intrat în studiu cu un prognostic terapeutic deosebit de scăzut, și anume pacienții care au prezentat progresie a bolii în timpul sau imediat după tratamentul de primă linie, înaintea includerii în studiu. Această populație a inclus acei pacienți cu adenocarcinom identificați la momentul inițial ca având progresie a bolii și care au intrat în studiu la mai puțin de 9 luni de la începutul tratamentului de primă linie. La acești pacienți, tratamentul cu nintedanib în asociere cu docetaxel a scăzut riscul de deces cu 25%, comparativ cu placebo și docetaxel (RR 0,75; ÎI 95%: 0,60-0,92; p = 0,0073). SG mediană s-a îmbunătățit cu până la 3 luni (nintedanib: 10,9 luni; placebo: 7,9 luni). În cadrul unei analize post-hoc la pacienți cu adenocarcinom având progresie a bolii și care au intrat în studiu la ≥ 9 luni de la începutul tratamentului de primă linie, diferența nu a atins semnificație statistică (RR pentru SG: 0,89, ÎI 95% 0,66-1,19). Procentul pacienților cu adenocarcinom de stadiul < IIIB/IV în momentul diagnosticului a fost mic și echilibrat între grupurile de tratament (placebo: 54 pacienți (16,1%); nintedanib: 50 pacienți, (15,5%). La acești pacienți, RR pentru SFPB și SG a fost de 1,24 (ÎI 95%: 0,68; 2,28), respectiv 1,09 (ÎI 95%: 0,70; 1,70). Cu toate acestea, dimensiunea eșantioanelor a fost mică, nu au existat interacțiuni semnificative, iar ÎI a fost amplu și a inclus RR pentru SG pentru populația generală cu adenocarcinom.

Calitatea vieții

Tratamentul cu nintedanib nu a modificat în mod semnificativ intervalul de timp până la deteriorarea simptomelor specificate în prealabil de tuse, dispnee și durere, dar a determinat o deteriorare semnificativă pe scara simptomelor diareice. Cu toate acestea, s-a observat un beneficiu general al tratamentului cu nintedanib, fără o afectare negativă semnificativă a calității vieții, așa cum a fost autoraportată de către pacient.

Efect asupra intervalului QT

Măsurătorile QT/QTc au fost înregistrate și analizate în cadrul unui studiu specific, în care s-a comparat

monoterapia cu nintedanib și monoterapia cu sunitinib la pacienți cu carcinom cu celule renale. În cadrul acestui studiu, dozele orale unice de 200 mg nintedanib, ca și dozele orale multiple de 200 mg nintedanib administrate de două ori pe zi, timp de 15 zile, nu au prelungit intervalul QTcF. Cu toate acestea, nu a fost efectuat un studiu detaliat privind QT în cazul administrării de nintedanib în asociere cu docetaxel.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință ce conține nintedanib la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici (a se vedea 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 moale de gelatină, în condițiile consumului de alimente (interval 0,5-8 ore). Biodisponibilitatea absolută a unei doze de 100 mg a fost de 4,69% (ÎI 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 (ÎI: 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 [¹⁴C] nintedanib 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 nintedanib a fost cuprins între 10 și 15 ore (gCV % aproximativ 50%).

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica (FC) nintedanib 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.

Alte informații privind interacțiunile medicamentoase

Metabolizare

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase între nintedanib și substraturile CYP, inhibitorii CYP sau inductorii CYP, deoarece nintedanibul, BIBF 1202 și BIBF 1202 glucuronid nu au inhibat sau indus enzimele CYP în cadrul studiilor preclinice, iar nintedanibul nu a fost metabolizat de către enzimele CYP în măsură semnificativă.

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.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

În analizele exploratorii privind reacțiile adverse și farmacocinetica, expunerea mai mare la nintedanib a avut tendința de asociere cu creșteri ale concentrațiilor enzimelor hepatice, dar nu cu evenimente adverse gastro-intestinale.

Nu s-au efectuat analize de FC și eficacitate pentru criteriile finale de evaluare clinică. Regresia logistică a evidențiat o asociere semnificativă statistic a expunerii la nintedanib și răspunsul IRM-ECD.

Analiza de farmacocinetică populațională la grupe speciale de pacienți

Proprietățile FC ale nintedanib au fost similare la voluntarii sănătoși, pacienții cu FPI, pacienții cu alte BPI cu fenotip fibrozant progresiv, pacienții cu BPI-SS și pacienții cu cancer. Pe baza rezultatelor unei analize de FC populațională (FC pop) la pacienți cu FPI și cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (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), metastaze hepatice, status al performanței ECOG, consumul de alcool etilic sau genotipul gp-P.

Analizele de FC pop 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 observate în cadrul studiului clinic LUME-Lung-1, aceste efecte nu sunt considerate a fi relevante clinic (a se vedea pct. 4.4). Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea strictă la pacienții care prezintă mai mulți factori de risc de acest tip (vezi pct. 4.4).

Vârstă

Expunerea la nintedanib a crescut liniar cu vârstă. $ASC_{\tau,ss}$ a scăzut cu 16% pentru un pacient în vârstă de 45 ani (percentila a 5-a) și a crescut cu 13% pentru un pacient în vârstă de 76 ani (percentila 95), în raport cu un pacient cu vârstă mediană de 62 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 a farmacocineticii populaționale (FC pop), la pacienții ≥ 75 ani s-a observat o creștere a expunerii la nintedanib cu aproximativ 20-25% comparativ cu pacienții cu vârstă sub 65 ani.

Copii și adolescenți

Pe baza analizei datelor farmacocinetice din studiul InPedILD (1199.337), 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 vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani, respectiv la 23 pacienți cu vârstă 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 clasificarea 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 clasificarea 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 a 5-a) și a scăzut cu 19% pentru un pacient cu greutatea de 100 kg (percentila a 95-a), 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 de rasă galbenă (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). Pe baza variabilității interindividuale crescute a expunerii, aceste efecte nu sunt considerate a fi semnificative clinic. Datele provenite de la pacienții aparținând rasei negre au fost foarte limitate, dar în același interval ca pentru 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 clasificarea 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 clasificarea 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 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 BPI-SS li s-a administrat o doză unică dintr-o asociere de 30 μg etinilestradiol și 150 μg 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 plasmatice la etinilestradiol și levonorgestrel.

Relația expunere-răspuns

Analizele de expunere-răspuns efectuate la pacienți cu FPI și alte BPI 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 diareei de orice intensitate, chiar dacă expunerea plasmatică, ca factor de determinare a riscului, nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.4).

Pentru analizele expunere-răspuns la copii și adolescenți, a se vedea sub-capitolul 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 rozătoarele au fost observate diaree și vărsături asociate cu scăderea consumului de hrană și pierdere în greutate

Nu există dovezi privind creșterea enzimelor hepatice la șobolani, câini și maimuțe cynomolgus. Creșterea ușoară a enzimelor hepatice, care nu a fost cauzată de efecte adverse grave, precum diareea, a fost observată 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 (pentru FPI, BPI, BPI-SS) și 200 mg de două ori pe zi (pentru NPNM). 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 la 150 mg de două ori pe zi (pentru FPI, BPI, BPI-SS), 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, la 150 mg de două ori pe zi.

La iepuri, letalitatea embrio-fetală a fost observată la o expunere de aproximativ 8 ori mai mare decât la DMRO la 200 mg de două ori pe zi (pentru NPNM). S-au observat efecte teratogene ușoare asupra arcurilor aortice și inimii și asupra sistemului urogenital la o expunere de 4 ori mai mare decât la DMRO la 200 mg de două ori pe zi și asupra dezvoltării scheletului axial embrio-fetal la o expunere de 3 ori mai mare decât la DMRO la 200 mg de două ori pe zi.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolani, efectele asupra acesteia au fost observate la o expunere mai scăzută decât cea la DMRO la 150 mg de două ori pe zi.

Un studiu asupra fertilității masculine și dezvoltării embrionare precoce 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 durată de 2 ani, nu au existat dovezi privind potențialul carcinogen al nintedanibului.

Studiile de genotoxicitate nu au indicat potențial mutagen pentru nintedanib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

trigliceride cu lanț mediu

grăsimi solide
polisorbato 80
sorbitan oleat

Învelișul capsulei

gelatină
glicerol
dioxid de titan (E171)
oxid roșu de fer (E172)
oxid galben de fer (E172)
apă purificată

Cerneala de inscripționare

Shellac
oxid negru de fer
propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale de păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele moi sunt disponibile în următoarele mărimi de ambalaj:
30, 60, 120 capsule moi în blistere din OPA-Al-PVC/Al.
30 x 1, 60 x 1, 120 x 1 capsule moi în blistere cu doze unitare din OPA-Al-PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate

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

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, etaj 5, spațiul 1, sector 1
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16164/2025/01-06

16165/2025/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025