

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nintedanib Teva 100 mg capsule moi  
Nintedanib Teva 150 mg capsule moi

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nintedanib Teva 100 mg capsule moi  
Fiecare capsulă moale conține nintedanib 100 mg.

Nintedanib Teva 150 mg capsule moi  
Fiecare capsulă moale conține nintedanib 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă).

Nintedanib Teva 100 mg capsule moi  
Capsulă moale alungită, opacă, de culoare piersicii, conținând o suspensie vâscoasă galbenă, imprimată cu cerneală roșie cu "NT 100" și cu o lungime de aproximativ 16 mm.

Nintedanib Teva 150 mg capsule moi  
Capsulă moale alungită, opacă, de culoare maro, conținând o suspensie vâscoasă galbenă, imprimată cu cerneală roșie cu "NT 150" și cu o lungime de aproximativ 17 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

Nintedanib Teva este, de asemenea, indicat la adulți pentru tratamentul altor boli pulmonare interstițiale fibroase cronice (BPI) cu fenotip progresiv (vezi pct. 5.1).

Nintedanib Teva este indicat la adulți pentru tratamentul bolii pulmonare interstițiale asociate sclerozei sistemice (SSc-ILD).

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul bolilor pentru care Nintedanib Teva este aprobat.

### Doze

#### *Adulți*

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

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

Dacă este omisă o doză de nintedanib, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

#### *Ajustări ale dozei*

Pe lângă tratamentul simptomatic, dacă este cazul, tratamentul reacțiilor adverse la Nintedanib Teva (vezi pct. 4.4 și 4.8) ar putea include reducerea dozei și întreruperea temporară a tratamentului până când reacția adversă specifică a dispărut la niveluri care să permită continuarea tratamentului.

Tratamentul cu Nintedanib Teva poate fi reluat la doza completă (150 mg de două ori pe zi la pacienții adulți) sau la o doză redusă (100 mg de două ori pe zi la pacienții adulți). Dacă un pacient adult nu tolerează 100 mg de două ori pe zi, tratamentul cu Nintedanib Teva trebuie întrerupt.

În cazul în care diareea, greața și/sau vărsăturile persistă în ciuda îngrijirii de susținere corespunzătoare (inclusiv a tratamentului antiemetic), poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Tratamentul poate fi reluat la o doză redusă (100 mg de două ori pe zi la pacienții adulți) sau la doza completă (150 mg de două ori pe zi la pacienții adulți). În caz de persistență a diareei severe, greață și/sau vărsături în ciuda tratamentului simptomatic, tratamentul cu Nintedanib Teva trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

În cazul întreruperilor datorate creșterilor aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 ori limita superioară a limitei normale (LSVN), odată ce transaminazele au revenit la valorile inițiale, tratamentul cu Nintedanib Teva poate fi reintrodus la o doză redusă (100 mg de două ori pe zi la pacienții adulți), care ulterior poate fi crescută la doza completă (150 mg de două ori pe zi la pacienții adulți) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici.

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). Pacienții ≥75 de ani pot avea o probabilitate mai mare de a necesita reducerea dozei pentru a gestiona efectele adverse (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

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*

La pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), doza recomandată de Nintedanib Teva este de 100 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea tratamentului pentru gestionarea reacțiilor adverse. Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanib nu au fost investigate la pacienți cu insuficiență hepatică (clasa B și clasa C conform clasificării Child Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) și severă (clasa C conform clasificării Child Pugh) nu se recomandă tratamentul cu Nintedanib Teva (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Nintedanib nu trebuie utilizat la copii (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### Mod de administrare

Nintedanib Teva trebuie administrate oral. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate. Capsula nu trebuie deschisă sau zdrobită, pentru a preveni expunerea neintenționată a celor care manipulează capsulele (vezi pct. 6.6).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Sarcina (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Tulburări gastro-intestinale

##### *Diareea*

În cadrul studiilor clinice (vezi pct. 5.1), diareea a fost cea mai frecventă reacție adversă gastro-intestinală 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.

Au fost raportate cazuri grave de diaree care au condus la deshidratare și tulburări electrolitice în perioada de după punerea pe piață. Pacienții trebuie tratați la primele semne cu hidratare adecvată și medicamente antidiareice, de exemplu loperamid, și pot necesita reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Tratamentul cu Nintedanib Teva poate fi reluat la o doză redusă sau la doza completă (vezi pct. 4.2 Ajustarea dozei). În caz de persistență a diareei severe în ciuda tratamentului simptomatic, tratamentul cu Nintedanib Teva trebuie întrerupt.

##### *Greața și vărsăturile*

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

Dacă simptomele persistă în ciuda îngrijirii de susținere adecvate (inclusiv a tratamentului antiemetic), poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Tratamentul poate fi reluat la o doză redusă sau la doza completă (vezi pct. 4.2 Ajustarea dozei). În cazul persistenței simptomelor severe, tratamentul cu Nintedanib Teva trebuie întrerupt.

#### Funcția hepatică

Siguranța și eficacitatea nintedanibului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) sau severă (Child Pugh C). Prin urmare, tratamentul cu Nintedanib Teva nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2). Pe baza expunerii crescute, riscul de apariție a reacțiilor adverse poate fi crescut la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A). Pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) trebuie să fie tratați cu o doză redusă de Nintedanib Teva (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Au fost observate cazuri de leziuni hepatice induse de medicament în cazul tratamentului cu nintedanib, inclusiv leziuni hepatice severe cu evoluție letală. Majoritatea evenimentelor hepatice apar în primele trei luni de tratament. Prin urmare, valorile serice transaminazelor hepatice și ale bilirubinei trebuie investigate înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul primei luni de tratament cu Nintedanib Teva. Pacienții trebuie apoi monitorizați la intervale regulate în următoarele două luni de tratament și periodic după aceea, de exemplu, la fiecare vizită a pacientului sau conform indicațiilor clinice.

Creșterile enzimelor hepatice (ALT, AST, fosfataza alcalină din sânge (FAL), gama-glutamyltransferaza (GGT), vezi pct. 4.8) și ale bilirubinei au fost reversibile la reducerea sau întreruperea dozei în majoritatea cazurilor. În cazul în care se măsoară creșteri ale transaminazelor (AST sau ALT) > 3x LSVN, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Nintedanib Teva, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. Odată ce transaminazele au revenit la valorile inițiale, tratamentul cu Nintedanib Teva poate fi reluat la doza completă sau poate fi reintrodus la o doză redusă, care ulterior poate fi crescută la doza completă (vezi pct. 4.2 Ajustarea dozei). În cazul în care orice creștere a testelor hepatice este asociată cu semne sau simptome clinice de leziuni hepatice, de exemplu icter, tratamentul cu Nintedanib Teva trebuie întrerupt definitiv. Trebuie investigate cauzele alternative ale creșterilor enzimelor hepatice.

Pacienții adulți cu greutate corporală mică (<65 kg), pacienții asiatici și pacienții de sex feminin prezintă un risc mai mare de creșteri ale enzimelor hepatice. Expunerea la nintedanib a crescut liniar odată cu vârsta pacientului, ceea ce poate determina, de asemenea, un risc mai mare de apariție a creșterilor enzimelor hepatice (vezi pct. 5.2). Se recomandă o monitorizare atentă la pacienții cu acești factori de risc.

#### 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 sângerare, inclusiv pacienții cu predispoziție ereditară la sângerare sau pacienții care primesc o doză completă de tratament anticoagulant, nu au fost incluși în studiile clinice. În perioada de după punerea pe piață au fost raportate evenimente hemoragice nesperate și grave, dintre care unele au fost fatale (inclusiv la pacienții cu sau fără tratament anticoagulant sau alte medicamente care ar putea provoca sângerări). Prin urmare, acești pacienți trebuie să fie tratați cu Nintedanib Teva numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial.

#### Evenimente tromboembolice arteriale

Pacienții cu antecedente recente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral au fost excluși din studiile clinice. În studiile clinice la pacienții adulți, evenimentele tromboembolice arteriale au fost raportate cu frecvență redusă (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 studiile INPULSIS, un procent mai mare de pacienți au suferit infarcte miocardice în grupul nintedanib (1,6%) comparativ cu grupul placebo (0,5%), în timp ce evenimentele adverse care reflectă boala cardiacă ischemică au fost echilibrate între grupurile nintedanib și placebo. În cadrul studiului INBUILD, infarctul miocardic a fost observat cu o frecvență scăzută: nintedanib 0,9% față de placebo 0,9%. În studiul SENSICIS, infarctul miocardic a fost observat cu frecvență scăzută în grupul placebo (0,7%) și nu a fost observat în grupul nintedanib.

Trebuie utilizată prudență în cazul tratamentului pacienților cu risc cardiovascular crescut, inclusiv în cazul bolii coronariene cunoscute. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care prezintă semne sau 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 Teva, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

#### Tromboembolism venos

În cadrul studiilor clinice, nu a fost observat un risc crescut de tromboembolism venos la pacienții tratați cu nintedanib. Datorită mecanismului de acțiune al nintedanib, pacienții ar putea avea un risc crescut de evenimente tromboembolice.

#### Perforații gastro-intestinale și colită ischemică

În studiile clinice la pacienții adulți, frecvența pacienților cu perforație a fost de până la 0,3% în ambele grupuri de tratament. Datorită mecanismului de acțiune al nintedanib, pacienții ar putea avea un risc crescut de perforații gastro-intestinale. Au fost raportate cazuri de perforații gastrointestinale și cazuri de colită ischemică, dintre care unele au fost fatale, în perioada de după punerea pe piață. Trebuie manifestată o precauție deosebită în cazul pacienților care au suferit anterior intervenții chirurgicale abdominale, au antecedente de ulcerații peptice, boală diverticulară sau care primesc concomitent corticosteroizi sau AINS. Nintedanib Teva trebuie inițiat numai la cel puțin 4 săptămâni după o intervenție chirurgicală abdominală. Terapia cu Nintedanib Teva trebuie întreruptă definitiv la pacienții care prezintă perforație gastro-intestinală sau colită ischemică. În mod excepțional, Nintedanib Teva poate fi reintrodus după rezolvarea 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 au fost raportate foarte puține cazuri de proteinurie de rang nefrotic cu sau fără afectarea funcției renale. Constatările histologice în cazurile individuale au fost în concordanță cu microangiopatia glomerulară cu sau fără trombi renali. S-a observat inversarea simptomelor după întreruperea tratamentului cu nintedanib, cu proteinurie reziduală în unele cazuri. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care dezvoltă semne sau simptome de sindrom nefrotic.

Inhibitorii căii FCEV au fost asociați cu microangiopatie trombotică (MAT), inclusiv foarte puține rapoarte de caz pentru nintedanib. În cazul în care apar constatări de laborator sau clinice asociate cu MAT la un pacient care primește nintedanib, tratamentul cu nintedanib trebuie întrerupt și trebuie finalizată o evaluare amănunțită pentru MAT.

#### Hipertensiune arterială

Administrarea de Nintedanib Teva poate crește tensiunea arterială. Tensiunea arterială sistemică trebuie măsurată periodic și conform indicațiilor clinice.

#### Hipertensiunea pulmonară

Datele privind utilizarea nintedanib la pacienții cu hipertensiune pulmonară sunt limitate.

Pacienții cu hipertensiune pulmonară semnificativă (indice cardiac  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>, sau epoprostenol/treprostinil parenteral sau insuficiență cardiacă dreaptă semnificativă) au fost excluși din studiile INBUILD și SENSICIS.

Nintedanib Teva nu trebuie utilizat la pacienții cu hipertensiune pulmonară severă. Se recomandă o monitorizare atentă la pacienții cu hipertensiune pulmonară ușoară până la moderată.

#### Complicație de vindecare a rănilor

În studiile clinice nu s-a observat o frecvență crescută a deteriorării vindecării rănilor. Pe baza mecanismului de acțiune, nintedanib poate afecta vindecarea rănilor. Nu au fost efectuate studii

dedicate care să investigheze efectul nintedanib asupra vindecării rănilor. Prin urmare, tratamentul cu Nintedanib Teva trebuie inițiat sau - în cazul întreruperii perioperatorii - reluat numai pe baza aprecierii clinice a unei vindecări adecvate a plăgilor.

#### Administrare concomitentă cu pirfenidonă

Într-un studiu farmacocinetic dedicat, a fost investigat tratamentul concomitent al nintedanibului cu pirfenidona la pacienții 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). Având în vedere similitudinea profilelor de siguranță pentru ambele medicamente, se pot aștepta reacții adverse aditive, inclusiv reacții adverse gastro-intestinale și hepatice. Nu a fost stabilit raportul beneficiu-risc al tratamentului concomitent cu pirfenidonă.

#### Efectul 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.

### **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 sau eritromicină) pot crește expunerea la nintedanib. În aceste cazuri, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru determinarea tolerabilității la nintedanib. În cadrul abordării terapeutice a reacțiilor adverse pot fi necesare întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu Nintedanib Teva (vezi pct. 4.2).

Inductorii puternici ai gp-P (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină și sunătoarea) pot scădea expunerea la nintedanib. Administrarea concomitentă cu nintedanib trebuie evaluată cu atenție.

#### Sistemul enzimatic al citocromului (CYP)

Numai un procent minor din metabolizarea nintedanib 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.

#### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă de nintedanib și contraceptive hormonale orale nu a determinat modificarea parametrilor farmacocinetici ai contraceptivelor hormonale în mod semnificativ (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă de nintedanib cu bosentan nu a modificat farmacocinetica nintedanib (vezi pct. 5.2).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepție

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 Teva 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 Teva. Nintedanib nu afectează în mod semnificativ concentrația plasmatică a etinilestradiolului și levonorgestrelului (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 cărora li se administrează contraceptive hormonale orale și care prezintă aceste afecțiuni trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă cu eficacitate ridicată.

#### Sarcina

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

Trebuie să se recomande pacienților să anunțe medicul sau farmacistul dacă devin gravide în timpul tratamentului cu Nintedanib Teva.

Dacă pacienta devine gravidă în timp ce i se administrează Nintedanib Teva, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie să fie informată cu privire la potențialul pericol pentru făt.

#### Alăptarea

Nu există informații cu privire la excreția de 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 șobolanii alăptați. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Nintedanib Teva.

#### 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).

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumat al profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice și în experiența ulterioară punerii medicamentului pe piață, cele mai frecvent raportate reacții adverse asociate cu administrarea nintedanib includ 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 1 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 ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1: Rezumatul RAM în funcție de categoria de frecvență**

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență		
	Fibroză pulmonară idiopatică	Alte boli pulmonare cronice fibrozante cu fenotip progresiv	Boala pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Apetit alimentar scăzut	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Deshidratare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări cardiace</b>			
Infarct miocardic	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări vasculare</b>			
Sângerare (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Anevrisme și disecții arteriale	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Vomă	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
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
Afectare hepatică indusă de medicament	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT)	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST)	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Valori crescute ale gama-glutamyltransferazei (GGT)	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperbilirubinemie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Creșterea concentrației fosfatazei alcaline serice (FAL)	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Erupții cutanate	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
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente



	Frecvență		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Fibroză pulmonară idiopatică	Alte boli pulmonare cronice fibrozante cu fenotip progresiv	Boala pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice
Proteinurie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Cefalee	Frecvente	Frecvente	Frecvente

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### *Diaree*

În studiile clinice (vezi pct. 5.1), diareea a fost cel mai frecvent eveniment gastro-intestinal raportat. 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 apariție a acesteia deja în timpul primelor trei luni de tratament. La majoritatea pacienților, evenimentele au fost gestionate prin tratament anti-diareic, reducerea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). O prezentare generală a evenimentelor de diaree raportate în cadrul studiilor clinice este prezentată în tabelul 2:

**Tabelul 2: Diareea în studiile clinice pe parcursul a 52 de 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%
Diareea care a dus la reducerea dozei de nintedanib	0%	10.7%	0.9%	16.0%	1.0%	22.2%
Diareea care a dus la întreruperea tratamentului cu nintedanib	0.2%	4.4%	0.3%	5.7%	0.3%	6.9%

##### *Enzima hepatică crescută*

În studiile INPULSIS, au fost raportate creșteri ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4) la 13,6% față de 2,6% dintre pacienții tratați cu nintedanib și, respectiv, placebo. În studiul INBUILD, au fost raportate creșteri ale enzimelor hepatice la 22,6% față de 5,7% dintre pacienții tratați cu nintedanib și, respectiv, placebo. În studiul SENSCIS, au fost raportate creșteri ale enzimelor hepatice la 13,2% față de 3,1% dintre pacienții tratați cu nintedanib și, respectiv, placebo. Elevațiile enzimelor hepatice au fost reversibile și nu au fost asociate cu afecțiuni hepatice manifestate clinic.

Pentru informații suplimentare privind populațiile speciale, măsurile recomandate și ajustările dozelor în caz de diaree și de creștere a enzimelor hepatice, consultați suplimentar secțiunile 4.4 și, respectiv, 4.2.

##### *Sângerare*

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

Evenimentele hemoragice postcomercializare includ, dar nu se limitează la cele legate de sistemele de organe gastro-intestinale, respiratorii și ale sistemului nervos central, cele mai frecvente fiind cele gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

##### *Proteinurie*

În studiile clinice, frecvența pacienților care au prezentat proteinurie a fost scăzută și comparabilă între brațele de tratament (nintedanib 0,8% față de placebo 0,5% pentru INPULSIS; nintedanib 1,5% față de placebo 1,8% pentru INBUILD; nintedanib 1,0% față de placebo 0,0% pentru SENSICIS). Sindromul nefrotic nu a fost raportat în studiile clinice. Foarte puține cazuri de proteinurie în interval nefrotic cu sau fără afectarea funcției renale au fost raportate după punerea pe piață. Constatările histologice în cazuri individuale au fost în concordanță cu microangiopatia glomerulară cu sau fără trombi renali. S-a observat inversarea simptomelor după întreruperea tratamentului cu nintedanib, cu proteinurie reziduală în unele cazuri. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă semne sau simptome de sindrom nefrotic (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Există date de siguranță limitate pentru nintedanib la pacienții pediatrici.

Un total de 39 de pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani au fost tratați într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni, urmat de un tratament deschis cu nintedanib de durată variabilă (vezi pct. 5.1). În concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții adulți cu FPI, cu alte LIP fibroase cronice cu fenotip progresiv și cu LIP SSc, cele mai frecvent raportate reacții adverse cu nintedanib în perioada controlată cu placebo au fost diaree (38,5%), vărsături (26,9%), greață (19,2%), dureri abdominale (19,2%) și cefalee (11,5%).

Tulburările hepatobiliare raportate cu nintedanib în timpul perioadei controlate cu placebo au fost leziuni hepatice (3,8 %) și creșterea testului funcției hepatice (3,8 %). Din cauza datelor limitate, nu este sigur dacă riscul de leziuni hepatice induse de medicament este similar la copii comparativ cu adulții (vezi pct. 4.4).

Pe baza constatărilor preclinice, dezvoltarea oaselor, a creșterii și a dinților au fost monitorizate ca riscuri potențiale în cadrul studiului clinic pediatric (a se vedea secțiunea 5.3). Impactul potențial asupra creșterii și dezvoltării dinților nu este cunoscut (vezi punctul 5.1).

Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la pacienții pediatrici. Există incertitudini cu privire la impactul potențial asupra creșterii, dezvoltării dinților, pubertății și riscului de leziuni hepatice.

#### 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:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există un antidot sau un tratament specific pentru supradozajul de nintedanib. Doi pacienți din programul de oncologie au avut un supradozaj de maximum 600 mg de două ori pe zi până la opt zile. Reacțiile adverse observate au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al nintedanib, și anume creșterea enzimelor hepatice și simptome gastro-intestinale. Ambii pacienți și-au revenit după aceste reacții adverse. În cadrul studiilor INPULSIS, un pacient a fost expus din greșeală la o doză de 600 mg pe zi pentru un total de 21 de zile. Un eveniment advers nereserios (nazofaringită) a apărut și s-a rezolvat în timpul perioadei de administrare incorectă a dozei, fără apariția altor evenimente raportate. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie inițiate măsuri generale de susținere, după caz.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EX09.

#### Mecanism de acțiune

Nintedanib este un inhibitor de tirozin-kinază cu moleculă mică, care include receptorii receptorilor factorului de creștere derivat din trombocite (VEGFR)  $\alpha$  și  $\beta$ , receptorul factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR 1-3) și VEGFR 1-3. În plus, nintedanib inhibă kinazele Lck (protein-tirozin kinaza specifică limfocitelor), Lyn (tirozin-proteina-kinaza lyn), Src (protein-tirozin kinaza proto-oncogenica src) și CSF1R (receptorul factorului 1 de stimulare a coloniilor). Nintedanib se leagă în mod competitiv de situsul de legare a adenosin trifosfatului (ATP) al acestor kinaze și blochează semnalizarea intracelulară, despre care s-a demonstrat că sunt implicate în patogeneza remodelării țesutului fibrotic în bolile pulmonare interstițiale.

#### Efecte farmacodinamice

În studiile in vitro, folosind celule umane, s-a demonstrat că nintedanib inhibă procesele presupuse a fi implicate în inițierea patogenezei fibrotice, eliberarea de mediatori pro-fibrotici din celulele monocitice din sângele periferic și polarizarea macrofagelor în macrofage activate alternativ. S-a demonstrat că nintedanib inhibă procesele fundamentale în fibroza organică, proliferarea și migrarea fibroblastelor și transformarea în fenotip miofibroblast activ și secreția de matrice extracelulară. e. În studiile efectuate la animale cu modele multiple de FPI, BPI-S, BPI asociată poliartritei reumatoide (PR) și alte tipuri de fibroză organizată, nintedanib a prezentat efecte antiinflamatorii și antifibrotice la nivel pulmonar, cutanat, cardiac, renal și hepatic. De asemenea, nintedanib a exercitat o activitate la nivel vascular. A redus apoptoza celulelor endoteliale microvasculare dermice și a atenuat remodelarea vasculară pulmonară prin reducerea proliferării celulelor musculare netede la nivel vascular, a grosimii pereților vaselor de sânge pulmonare și a procentului de vase de sânge pulmonare obstrucționate.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Fibroza pulmonară idiopatică (FPI)*

Eficacitatea clinică a nintedanib a fost studiată la pacienții cu FPI în două studii de fază III, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu un design identic [INPULSIS 1 (1199.32) și INPULSIS 2 (1199.34)]. Au fost excluși din studii pacienții cu CVF inițială <50% prognozată sau capacitate de difuzie a monoxidului de carbon (DLCO, corectată pentru hemoglobină) <30% prognozată la momentul inițial. Pacienții au fost randomizați într-un raport 3:2 la tratamentul cu nintedanib 150 mg sau placebo de două ori pe zi, timp de 52 de săptămâni.

Criteriul principal de evaluare a fost rata anuală de scădere a capacității vitale forțate (CVF). Principalele criterii secundare de evaluare au fost modificarea față de valoarea inițială a scorului total al Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) la 52 de săptămâni și timpul până la prima exacerbare acută a FPI. (RR 0,94; ÎI 95%: 0,83 1 ,05).

##### Rata anuală de scădere a FVC

Rata anuală de declin a FVC (în ml) a fost semnificativ redusă la pacienții care au primit nintedanib comparativ cu pacienții care au primit placebo. Efectul tratamentului a fost consecvent în ambele studii. A se vedea Tabelul 3 pentru rezultatele individuale și cumulate ale studiilor.

**Tabelul 3: Rata anuală de declin a CVF (ml) în studiile INPULSIS-1, INPULSIS-2 și datele lor grupate - set tratat**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Nintedanib 150 mg două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg două ori pe zi
Număr de pacienți analizați	204	309	219	329	423	638
Frecvența <sup>1</sup> (SE) de scădere 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 <sup>1</sup>		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

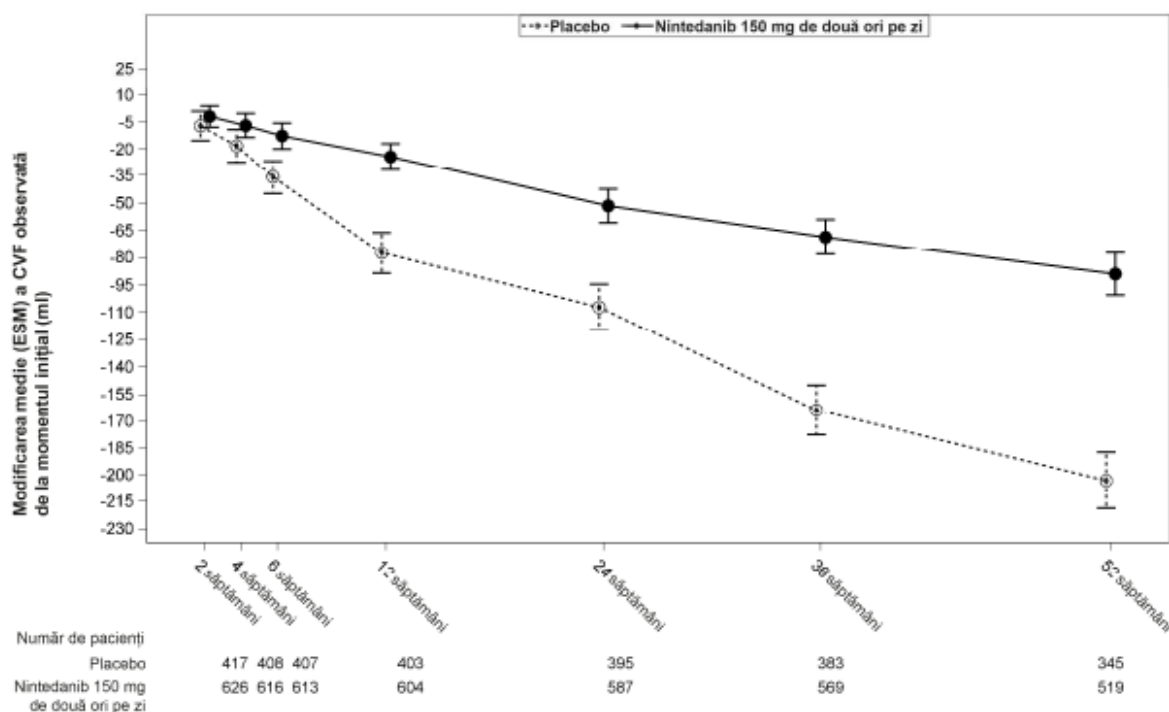
<sup>1</sup> Estimată pe baza unui model de coeficient de regresie aleator.

ÎI: interval de încredere

Într-o analiză de sensibilitate care a presupus că, la pacienții cu date lipsă la săptămâna 52, declinul CVF după ultima valoare observată ar fi același ca la toți pacienții cu placebo, diferența ajustată a ratei anuale de declin între nintedanib și placebo a fost de 113,9 ml/an (IC 95% 69,2, 158,5) în INPULSIS 1 și 83,3 ml/an (ÎI 95% 37,6, 129,0) în INPULSIS 2.

A se vedea Figura 1 pentru evoluția în timp a modificării față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament, pe baza analizei cumulate a studiilor INPULSIS 1 și INPULSIS 2.

**Figura 1: Schimbarea medie (SEM) observată a CVF față de linia de bază (ml) în timp, studii INPULSIS-1 și INPULSIS-2 reunite.**



#### Analiza răspunsului CVF

În ambele studii INPULSIS, proporția de respondenți CVF, definiți ca pacienți cu un declin absolut al CVF % prezis nu mai mare de 5% (un prag indicativ al riscului crescut de mortalitate în FPI), a fost

semnificativ mai mare în grupul nintedanib comparativ cu placebo. Rezultate similare au fost observate în analizele care au utilizat un prag conservator de 10%. A se vedea Tabelul 4 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

**Tabelul 4: Proporția de respondenți CVF la 52 de săptămâni în studiile INPULSIS-1, INPULSIS-2 și datele lor grupate - set tratat**

	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
<b>prag de 5%</b>						
Număr (%) de pacienți cu răspuns <sup>1</sup> CVF	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 <sup>2</sup>		0.0010		0.0011		<0.0001
<b>prag de 10%</b>						
Număr (%) de pacienți cu răspuns <sup>1</sup> CVF	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 <sup>2</sup>		0.0007		0.1833		0.0007

<sup>1</sup>Pacienții cu răspuns sunt acei pacienți care nu au prezentat o scădere absolută a % CVF anticipat mai mare de 5% sau mai mare de 10%, în funcție de prag și de evaluarea CVF la 52 săptămâni.

<sup>2</sup>Pe baza unei regresii logistice.

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

În ambele studii INPULSIS, riscul de progresie a fost redus în mod semnificativ din punct de vedere statistic pentru pacienții tratați cu nintedanib în comparație cu placebo. În analiza cumulată, RR a fost de 0,60, ceea ce indică o reducere cu 40% a riscului de progresie pentru pacienții tratați cu nintedanib comparativ cu placebo.

**Tabelul 5: Frecvența pacienților cu scădere absolută 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
Nr. pacienților cu risc	204	309	219	329	423	638
Pacienți cu reacții adverse, N (%)	83 (40.7)	75 (24.3)	92 (42.0)	98 (29.8)	175 (41.4)	173 (27.1)
Comparație cu placebo <sup>1</sup>						
valoarea p <sup>2</sup>		0.0001		0.0054		<0.0001
Raportul riscului <sup>3</sup>		0.53		0.67		0.60

Î 95%		(0.39, 0.72)		(0.51, 0.89)		(0.49, 0.74)
-------	--	--------------	--	--------------	--	--------------

<sup>1</sup> Pe baza datelor colectate până la 372 de zile (52 de săptămâni + o marjă de 7 zile).

<sup>2</sup> Pe baza unui test log-rank.

<sup>3</sup> Pe baza unui model de regresie Cox.

### Modificarea scorului total al SGRO față de valoarea inițială în săptămâna 52

În cadrul analizei cumulate a datelor provenite din studiile clinice INPULSIS, scorurile SGRO 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 SGRO, a fost mai mică în grupul cu nintedanib (3,53) comparativ cu grupul cu placebo (4,96), cu o diferență între grupele de tratament de -1,43 (Î 95%: -3,09, 0,23; p=0,0923). În general, efectul nintedanib asupra calității vieții legată de starea de sănătate conform măsurătorii efectuate prin scorul total al SGRO este moderat, ceea ce indică o agravare mai redusă comparativ cu placebo.

### Intervalul de timp până la prima exacerbare acută a FPI

În cadrul analizei cumulate a datelor provenite din studiile clinice INPULSIS s-a observat un risc mai scăzut, din punct de vedere numeric, de apariție a primei exacerbări acute la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo. Vezi Tabelul 6 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

**Tabelul 6: Frecvența pacienților cu exacerbări acute ale FPI pe parcursul celor 52 săptămâni și analiza intervalului de timp până la apariția primei exacerbări, pe baza reacțiilor adverse raportate de către investigator, în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora - grupul de pacienți tratați**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg de două ori pe zi
Nr. pacienților cu risc	204	309	219	329	423	638
Pacienți cu reacții adverse, N (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)	31 (4.9)
Comparație cu placebo <sup>1</sup>						
valoarea p <sup>2</sup>		0.6728		0.0050		0.0823
Raportul riscului <sup>3</sup>		1.15		0.38		0.64
Î 95%		(0.54, 2.42)		(0.19, 0.77)		(0.39, 1.05)

<sup>1</sup> Pe baza datelor colectate până la 372 de zile (52 de săptămâni + o marjă de 7 zile).

<sup>2</sup> Pe baza unui test log-rank.

<sup>3</sup> 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 de 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 reacțiilor adverse validate privind exacerbara utilizând datele cumulate, a avut drept rezultat un raport al riscului (RR) de 0,32 (Î 95% 0,16, 0,65; p=0,0010).

### Analiza privind supraviețuirea

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

**Tabelul 7: 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 două ori pe zi	Placebo	Nintedanib 150 mg două ori pe zi
Nr. pacienților cu risc	204	309	219	329	423	638
Pacienți cu reacții adverse, N (%)	13 (6.4)	13 (4.2)	20 (9.1)	22 (6.7)	33 (7.8)	35 (5.5)
Comparație cu placebo <sup>1</sup>						
valoarea p <sup>2</sup>		0.2880		0.2995		0.1399
Raportul riscului <sup>3</sup>		0.63		0.74		0.70
ÎI 95%		(0.29, 1.36)		(0.40, 1.35)		(0.43, 1.12)

<sup>1</sup> Pe baza datelor colectate până la 372 de zile (52 de săptămâni + o marjă de 7 zile).

<sup>2</sup> Pe baza unui test log-rank.

<sup>3</sup> Pe baza unui model de regresie Cox.

### Tratamentul pe termen lung cu nintedanib la pacienții cu FPI (INPULSIS ON)

Un studiu deschis de prelungire cu nintedanib a inclus 734 de pacienți cu FPI. Pacienții care au finalizat perioada de tratament de 52 de săptămâni în cadrul unui studiu INPULSIS au primit tratament cu nintedanib în regim deschis în cadrul studiului de prelungire INPULSIS ON. Timpul mediu de expunere pentru pacienții tratați cu nintedanib atât în cadrul studiului INPULSIS, cât și în cadrul studiului INPULSIS ON a fost de 44,7 luni (interval 11,9 - 68,3). Criteriile exploratorii de evaluare a eficacității au inclus rata anuală de scădere a CVF pe parcursul a 192 de săptămâni, care a fost de -135,1 (5,8) ml/an la toți pacienții tratați și a fost în concordanță cu rata anuală de scădere a CVF la pacienții tratați cu nintedanib în studiile INPULSIS de fază III (-113,6 ml pe an). Profilul evenimentelor adverse ale nintedanib în INPULSIS-ON a fost în concordanță cu cel din studiile INPULSIS faza III.

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

INSTAGE a fost un studiu clinic multicentric, internațional, prospectiv, randomizat, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele de tratament, efectuat la pacienți cu FPI cu afectare a funcției pulmonare în stadiu avansat (DLCO ≤ 35% din valoarea anticipată), cu durata de 24 săptămâni. 136 pacienți au fost tratați cu nintedanib în monoterapie. Criteriul final principal a indicat o reducere a scorului total la Chestionarul respirator St. Georges (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. Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de procentul de pacienți cu reacții adverse gastro-intestinale de la momentul inițial până în săptămâna a 12-a. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost frecvente și corespunzătoare profilului de siguranță stabilit al fiecărei componente. Diareea, greața și vărsăturile au fost cele mai frecvente reacții adverse, raportate la pacienții tratați cu pirfenidonă adăugată la nintedanib față de nintedanib în monoterapie.

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

-40,9 (31,4) ml la pacienții tratați cu nintedanib în monoterapie (n=44).

#### *Alte boli pulmonare interstițiale (BPI) fibrozante cronice cu fenotip progresiv*

Eficacitatea clinică a nintedanib a fost studiată la pacienți cu alte BPI fibrozante cronice cu fenotip 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-o scădere a CVF  $\geq 10\%$ , o scădere 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 obișnuite (PIO) 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 PIO la HRCT. Pacienții cu alte modele fibrotice la HRCT au reprezentat populația „complementară”.

Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de rata anuală de scădere a capacității vitale forțate (CVF) (în ml) în decurs de 52 săptămâni. Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de modificarea absolută a scorului total la Chestionarul King pentru boala pulmonară interstițială, 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%), pneumonie interstițială idiopatică nespecifică (18,9%), pneumonie interstițială idiopatică neclasificată (17,2%) și alte BPI (12,2%).

Studiul clinic INBUILD nu a fost conceput sau dezvoltat pentru a furniza dovezi în beneficiul nintedanib la anumite subgrupuri de diagnostic. Au fost demonstrate efecte consecvente în subgrupuri pe baza diagnosticului de BPI. Experiența cu nintedanib în BPI fibrozantă progresivă foarte rară este limitată.

#### Rata anuală de scădere a valorii CVF

Rata anuală de scădere 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 8), ceea ce corespunde unei eficacități relative a tratamentului de 57,0%.

**Tabelul 8: Rata anuală de scădere a valorii CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni**

	Placebo	Nintedanib 150 mg două ori pe zi
Nr. pacienților analizați	331	332
Rata <sup>1</sup> (SE) de scădere în decurs de 52 săptămâni	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparație cu placebo		
Diferență <sup>1</sup>		107.0

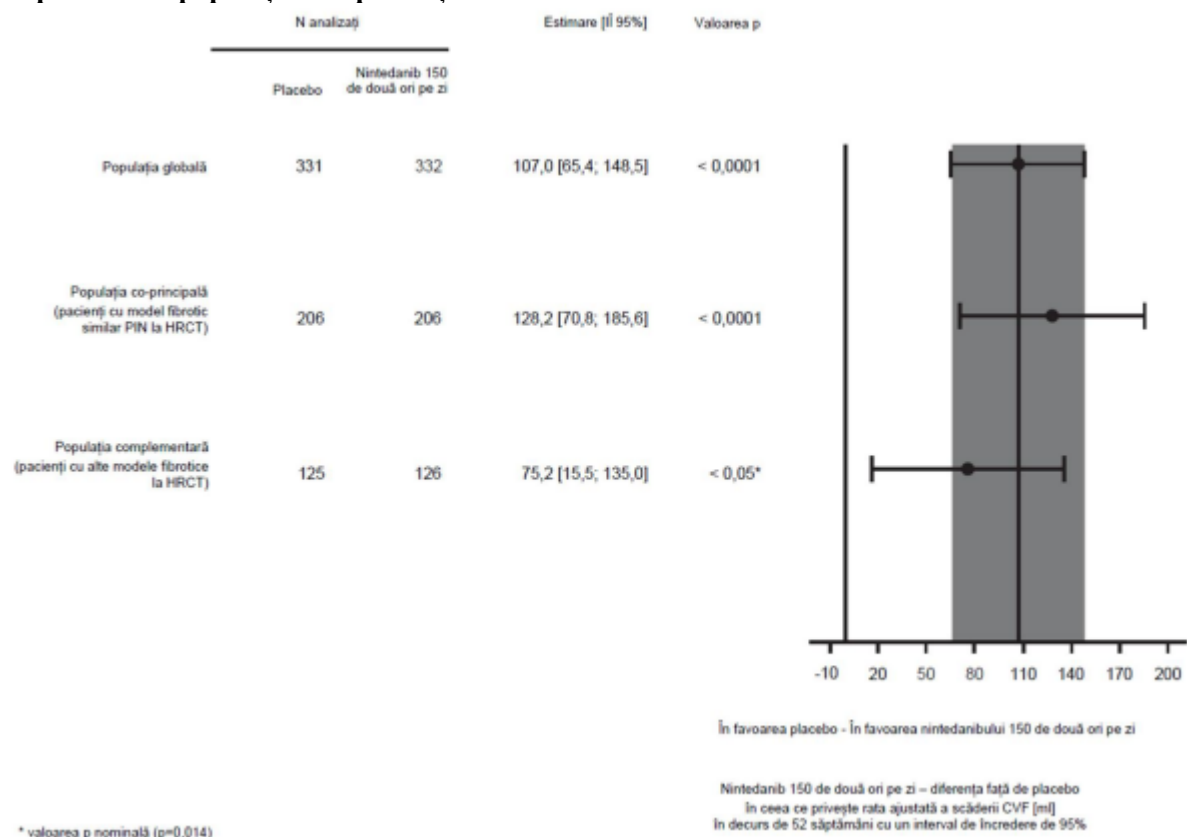


	Placebo	Nintedanib 150 mg două ori pe zi
ÎI 95%		(65,4; 148,5)
Valoarea p		< 0,0001

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

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

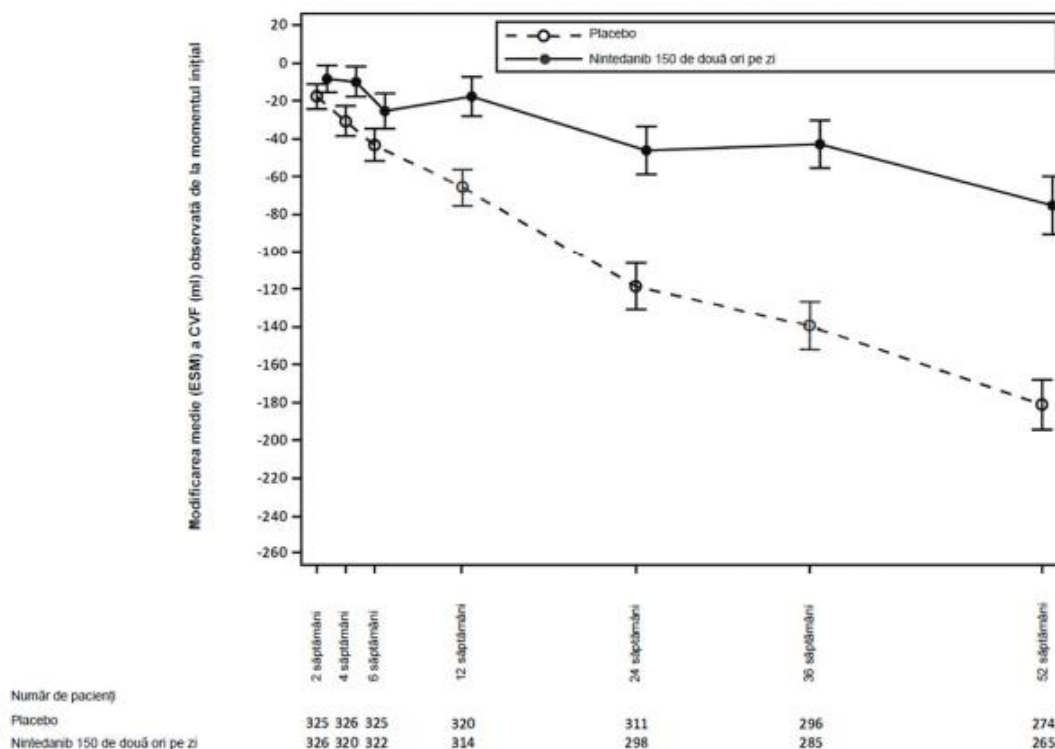
**Figura 2: Graficul Forest al ratei anuale de scădere a valorii CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni la populațiile de pacienți**



Rezultatele efectului nintedanib în ceea ce privește reducerea ratei anuale de scădere 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% anticipată 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 (ÎÎ 95%: 2,09; 4,40, valoarea p nominală < 0,0001).

#### Analiza pacienților cu răspuns CVF

Proporția pacienților cu răspuns CVF, definiți ca pacienții cu o scădere relativă 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 9).

**Tabelul 9: 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
<b>prag de 5%</b>		
Număr (%) de pacienți cu răspuns <sup>1</sup> CVF	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparație cu placebo		
Raportul probabilităților <sup>2</sup>		2,01
ÎÎ 95%		(1,46; 2,76)
Valoarea p nominală		< 0,0001
<b>prag de 10%</b>		
Număr (%) de pacienți cu răspuns <sup>1</sup> CVF	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparație cu placebo		
Raportul probabilităților <sup>2</sup>		1,42
ÎÎ 95%		(1,04; 1,94)
Valoarea p nominală		0,0268

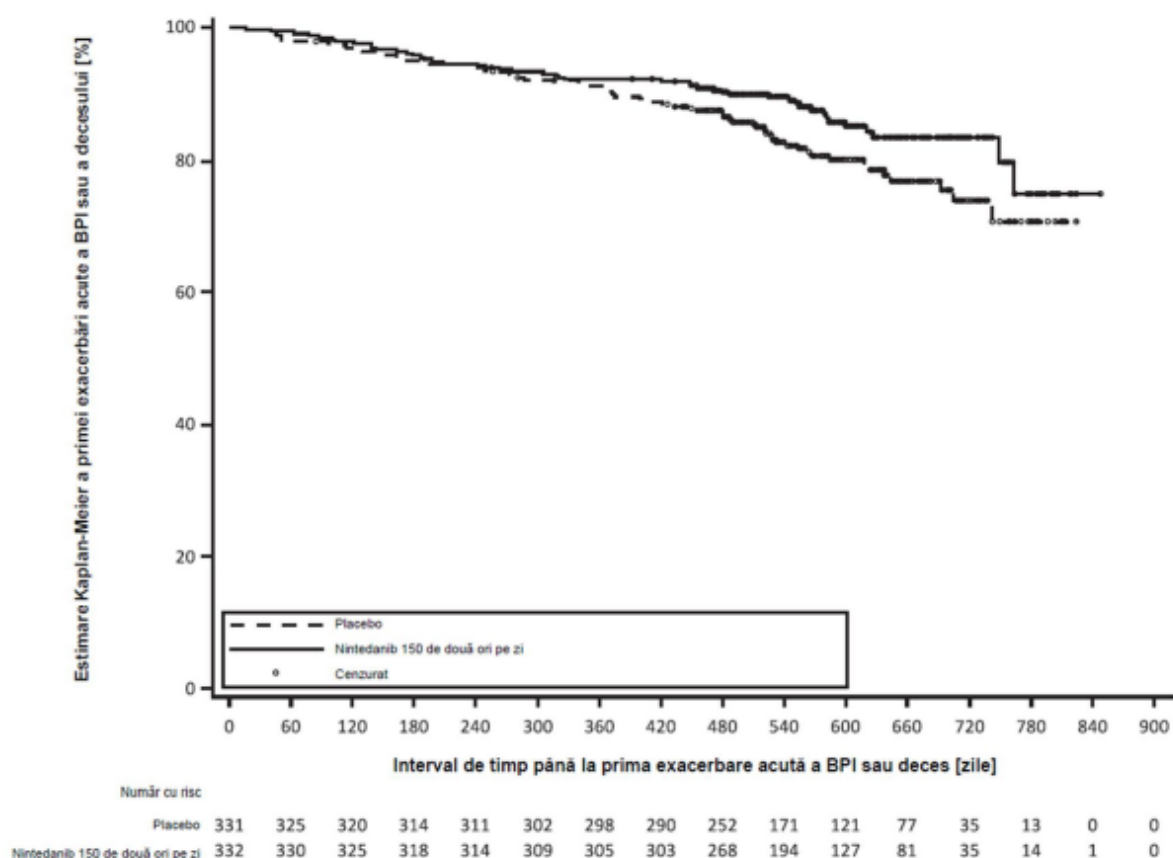
<sup>1</sup>Pacienții cu răspuns sunt acei pacienți care nu au prezentat o scădere relativă a CVF% anticipate mai mare de 5% sau mai mare de 10%, în funcție de prag și de evaluarea CVF la 52 săptămâni (pacienții cu date lipsă în săptămâna 52 au fost considerați fără răspuns).

<sup>2</sup>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 (Î 95%: 0,46; 0,98; valoarea p nominală=0,0387), ceea ce indică o reducere cu 33% a riscului de prima exacerbare acută a 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 studiu**



#### 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 (scădere absolută $\geq 10\%$ a CVF% anticipată) sau deces

În cadrul studiului clinic INBUILD, riscul de progresie (scădere absolută  $\geq 10\%$  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 (scădere absolută  $\geq 10\%$  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 (ÎI 95%: -0,31; 2,98; valoarea p nominală=0,1115).

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

### Boală pulmonară interstițială asociată sclerodermiei (BPI-S)

Eficacitatea clinică a Nintedanib Teva a fost studiată la pacienți cu BPI-S în cadrul unui studiu clinic de fază III, în regim dublu orb, randomizat, controlat cu placebo (SENSCIS). Pacienții au fost diagnosticați cu BPI-S 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) 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).

Criteriul final primar a fost reprezentat de rata anuală de scădere a CVF în decurs de 52 săptămâni. Principalele criterii finale secundare au fost reprezentate de modificarea absolută a Scorului cutanat Rodnan modificat (mRSS) în săptămâna 52 față de momentul inițial și modificarea absolută a scorului total la Chestionarul respirator Saint George (SGRQ) în săptămâna 52 față de momentul inițial. La nivelul populației globale, 75,2% dintre pacienți erau de sex feminin. Vârsta medie (abatere standard [AS, min-max]) a fost 54,0 ani (12,2; 20-79). În mod global, 51,9% dintre pacienți aveau sclerodermie cu afectare cutanată difuză și 48,1% aveau sclerodermie cu afectare cutanată limitată. Timpul mediu (AS) de la prima apariție a unui simptom non-Raynaud a fost 3,49 (1,7) ani. 49,0% dintre pacienți urmau un tratament stabil cu micofenolat la momentul inițial (46,5% micofenolat mofetil, 1,9% micofenolat sodic, 0,5% acid micofenolic). Profilul de siguranță al pacienților tratați cu micofenolat la momentul inițial a fost comparabil cu cel al pacienților fără tratament cu micofenolat.

### Rata anuală de scădere a CVF

Rata anuală de scădere 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 10), ceea ce corespunde unui efect relativ al tratamentului de 43,8%.

**Tabelul 10: Rata anuală de scădere a CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni**

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

<sup>1</sup>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

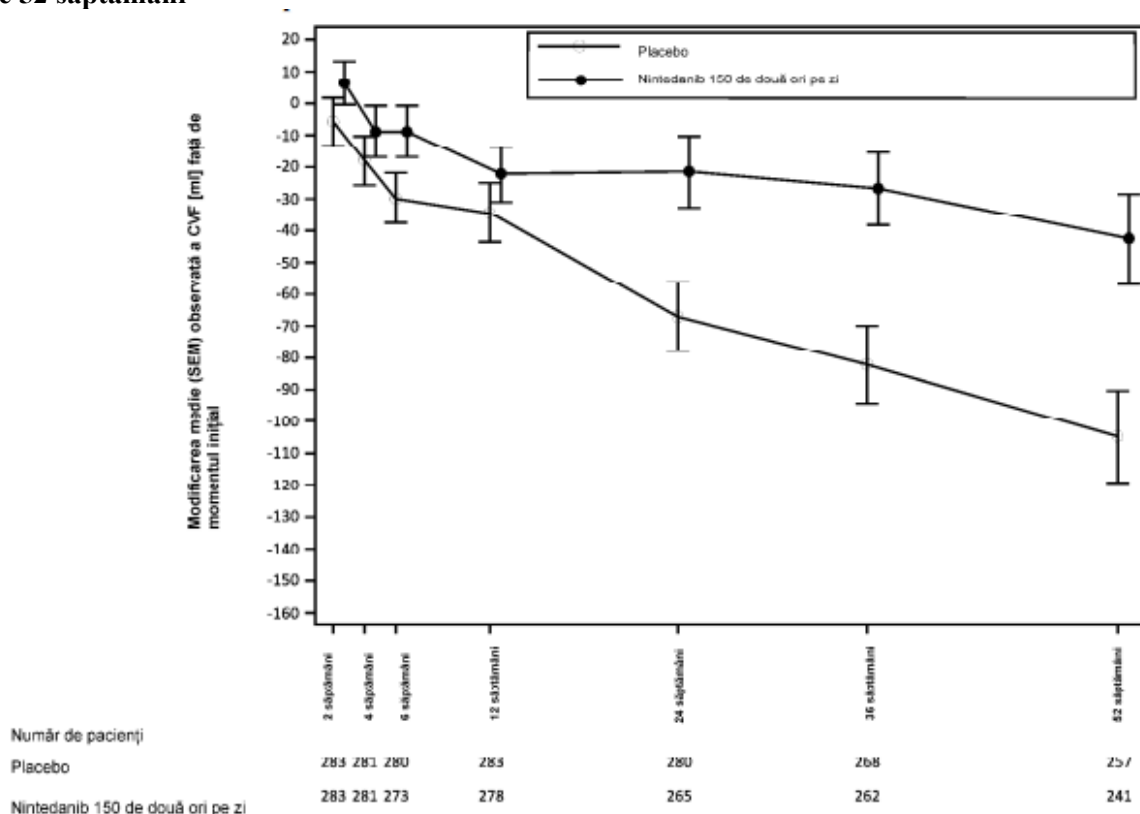
pacient au fost modelate printr-o matrice de varianță-covarianță nestructurată. Variabilitatea interindividuală a fost modelată printr-o matrice de varianță-covarianță cu componente de varianță.

Efectul nintedanib în ceea ce privește reducerea ratei anuale de scădere 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 11) și rata de scădere a CVF în % anticipate în decurs de 52 săptămâni (Tabelul 12), ceea ce furnizează o documentare suplimentară a efectelor nintedanib asupra încetirii progresiei BPI-S. Mai mult, în grupul cu nintedanib au existat mai puțini pacienți cu o scădere absolută a CVF > 5% anticipate (20,6% în grupul cu nintedanib comparativ cu 28,5% în grupul cu placebo, RP=0,65; p=0,0287). Scăderea relativă a CVF în ml > 10% a fost comparabilă 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 nintedanib în timpul tratamentului asupra încetirii progresiei BPI-S 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**



**Tabelul 11: Modificarea absolută a CVF (ml) față de momentul inițial în săptămâna 52**

	Placebo	Nintedanib 150 mg două ori pe zi
Nr. pacienților analizați	288	288
Medie (AS) la momentul inițial	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)

	Placebo	Nintedanib 150 mg două ori pe zi
Modificare medie <sup>1</sup> (SE) în săptămâna 52 față de momentul inițial	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparație cu placebo		
Medie <sup>1</sup>		46,4
ÎI 95%		(8,1; 84,7)
Valoarea p		< 0,05

<sup>1</sup>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 12: Rata anuală de scădere a CVF (% anticipată) în decurs de 52 săptămâni**

	Placebo	Nintedanib 150 mg două ori pe zi
Nr. pacienților analizați	288	287
Rata <sup>1</sup> (SE) de scădere în decurs de 52 săptămâni	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparație cu placebo		
Diferență <sup>1</sup>		1,15
ÎI 95%		(0,09; 2,21)
Valoarea p		< 0,05

<sup>1</sup>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 (ÎI 95% -2,69; -1,65)) și grupul cu placebo (-1,96 (ÎI 95% -2,48; -1,45)). Diferența medie ajustată între grupurile de tratament a fost -0,21 (ÎI 95% -0,94; 0,53; p = 0,5785).

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

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

#### Analiză privind supraviețuirea

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

#### Intervalul QT

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

#### Copii și adolescenți

##### *Boli pulmonare interstițiale (BPI) fibrozante la copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea clinică a nintedanib la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu boli pulmonare interstițiale (BPI) fibrozante semnificative clinic au fost evaluate în cadrul unui

studiu de fază III randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, exploratoriu (InPedILD 1199.337) (vezi pct. 4.2).

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  $\geq 3$  sau dovezi documentate de progresie clinică în orice interval de timp. Dovezile de progresie clinică s-au bazat pe o scădere relativă a valorii CVF previzionate  $\geq 10\%$ , o scădere relativă 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  $\geq 3$ .

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 asistenței medicale standard, conform indicațiilor clinice pe baza judecății medicul curant.

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).

În studiul 1199-0337 au fost înrolați pacienți cu un spectru larg de boli. Cele mai frecvente diagnostice

unice de BPI de fond au fost „deficit de surfactant” (nintedanib: 26,9%, placebo: 38,5%), „sclerodermie” (nintedanib: 15,4%, placebo: 23,1%) și „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%). Celelalte diagnostice de BPI de fond raportate la câte 1 pacient au fost fibroză post-HSCT, AR juvenilă, artrită idiopatică juvenilă, dermatomiozită (DM), pneumonită interstițială descuamativă, gripă H1N1, neclar (boală pulmonară difuză cronică), sindrom Copa, mutație genetică Copa, boală nediferențiată de țesut conjunctiv, bronșiolită obliterantă post-infecțioasă, BPI nespecificată, vasculopatie idiopatică și asociată genei STING.

S-a raportat că toți pacienții urmau cel puțin un tratament concomitent în timpul perioadei în regim dublu-orb. Utilizarea tratamentelor concomitente (la momentul inițial, în timpul tratamentului și tratamente administrate după oprirea administrării medicamentului de studiu) pentru tratarea bolii de fond, inclusiv corticosteroizi și imunomodulatoare, a fost permisă.

Rezultatele criteriilor finale principale de evaluare au fost:

- Expunerea la nintedanib descrisă prin  $ASC_{\tau,ss}$  pe baza recoltării la starea de echilibru a fost în linia mari similară la copii și adolescenți și comparabilă cu  $ASC_{\tau,ss}$  observată la adulți (vezi pct. 5.2).
- Procentul de pacienți cu evenimente adverse apărute sub tratament în săptămâna 24 a fost de 84,6% în grupul cu nintedanib (6-11 ani: 75,0%, 12-17 ani: 88,9%) și de 84,6% în grupul cu placebo (6-11 ani: 100%, 12-17 ani: 77,8%).

În studiu nu a existat un criteriu final principal de evaluare a eficacității.

Criteriul final secundar de evaluare a funcției pulmonare l-a constituit modificarea valorii capacității vitale forțate (CVF) % previzionate față de momentul inițial în săptămâna 24 și săptămâna 52.

Modificarea medie ajustată a CVF % previzionate față de momentul inițial în săptămâna 24 a fost de 0,31 (ÎI 95% - 2,36; 2,98) în grupul cu nintedanib și - 0,89 (ÎI 95% - 4,61; 2,82) în grupul cu placebo, cu o diferență medie ajustată (ÎI 95%) a valorii CVF % previzionate de 1,21 (ÎI 95% - 3,40; 5,81) în

favorează nintedanib. În săptămâna 52, media ajustată a diferențelor dintre grupurile de tratament în ceea ce privește modificările CVF % previzionate față de momentul inițial a fost de 1,77 (Î 95% - 4,70; 8,25).

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.

Criteriile finale secundare de evaluare a siguranței au inclus:

- Procentajul de pacienți cu constatări 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, procentajul de pacienți cu constatări patologice a fost pentru nintedanib/nintedanib: 11,5% și pentru placebo/nintedanib: 15,4%.
- Procentajul de pacienți cu constatări 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, procentajul de pacienți cu constatări patologice a fost pentru nintedanib/nintedanib: 50,0% și pentru placebo/nintedanib: 46,2%.

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 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). 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).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Nintedanib a atins concentrațiile plasmatice la aproximativ 2 – 4 ore după administrarea orală sub formă de capsulă gelatinoasă moale, în condițiile consumului de alimente (interval 0,5 – 8 ore). Biodisponibilitatea absolută a dozei de 100 mg a fost de 4,69% (Î 90%: 3,615 - 6,078) la voluntari 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 o săptămână de la administrarea dozei.

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

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. După un timp prelungit de expunere la alimente moi s-a observat umflarea și deformarea capsulelor din cauza absorbției apei de către învelișul capsulei gelatinoase. Prin urmare, nu se anticipează ca administrarea capsulelor cu un aliment moale să modifice efectul clinic, dacă acestea sunt administrate imediat.

### Distribuție

Nintedanib urmează o cinetică cu o dispoziție cel puțin bifazică. După perfuzia intravenoasă s-a observat un volum mare de distribuție ( $V_{ss}$ : 1050 l, 45% 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 glucuroconjugat prin intermediul enzimelor 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% din scindarea esterică.

În cadrul experimentelor preclinice *in vivo*, BIBF 1202 nu a demonstrat eficacitate în pofida activității sale la nivelul receptorilor țintă ai medicamentului.

### Eliminare

Clearance-ul plasmatic total după perfuzia intravenoasă a fost crescut (Cl: 1390 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 <sup>[14C]</sup> 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 dozare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nintedanib a fost cuprins între 10 și 15 ore (gCV % aproximativ 50%).

### Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica nintedanib poate fi considerată lineară în ceea ce privește timpul (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. Concentrațiile minime de nintedanib au rămas stabile timp de peste un an.

### Transport

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

### Analiza farmacocinetică a populației la grupe speciale de pacienți

Proprietățile FC ale nintedanibului au fost similare la voluntarii sănătoși, pacienții cu FPI, pacienții cu alte BPI fibrozante cronice cu fenotip progresiv, pacienții cu BPI-S și pacienții cu neoplazie. Pe baza rezultatelor unei analize FC a populației (PopPK) la pacienți cu FPI și cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) (N=1,191) și a investigațiilor descriptive, expunerea la nintedanib nu a fost influențată de sex (greutate corporală corectată), insuficiență renală ușoară și moderată (estimată prin clearance-ul creatininei), consum de alcool etilic sau genotip gp P. Analizele PopPK au indicat efecte moderate asupra expunerii la nintedanib în funcție de vârstă, greutate corporală și rasă (vezi mai jos). Pe baza variabilității interindividuale crescute a expunerii, efectele moderate observate nu sunt considerate a fi relevante clinic (vezi pct. 4.4).

### Vârstă

Expunerea la nintedanib a crescut linear cu vârsta.  $ASC_{\tau,ss}$  a scăzut cu 16% pentru un pacient în vârstă de 45 de ani și a crescut cu 13% pentru un pacient în vârstă de 76 de ani, comparativ cu un pacient cu vârsta mediană de 62 de ani. Intervalul de vârstă acoperit prin analiză a fost cuprins între 29 și 85 ani; aproximativ 5% din populație avea peste 75 ani. Pe baza unui model de analiză farmacocinetică a

populației (FcPop), la pacienții  $\geq 75$  ani s-a observat o creștere a expunerii la nintedanib de aproximativ 20-25% comparativ cu pacienții 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 vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, respectiv la 23 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

#### *Greutate corporală*

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

#### *Rasă*

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

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Tratamentul 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 și la starea de echilibru 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, coeficienții 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 nintedanibului (n=12 pentru comparația intraindividuală). În grupul al 2-lea, coeficienții 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 intermedicamentoase 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 Teva și bosentan a fost investigat la voluntari sănătoși. Subiecților li s-a administrat o doză unică de Nintedanib Teva 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 nintedanib (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 de sex feminin cu BPI-S li s-a administrat o doză unică dintr-o asociere de 30  $\mu$ g etinilestradiol și 150  $\mu$ g levonorgestrel înainte și după administrarea a 150 mg nintedanib de două ori pe zi timp de cel puțin 10 zile. Rapoartele mediilor geometrice ajustate (interval de încredere (ÎI) 90%) au fost 117% (108%-127%;  $C_{max}$  și 101% (93%-111%;  $ASC_{0-tz}$ ) pentru etinilestradiol, respectiv 101% (90%-113%;  $C_{max}$ ) și 96% (91%-102%;  $ASC_{0-tz}$ ) pentru levonorgestrel (n=15), ceea ce arată că administrarea concomitentă de nintedanib nu are efecte relevante asupra expunerii plasmatică la etinilestradiol și levonorgestrel.

#### *Relația expunere-răspuns*

Analizele de expunere-răspuns efectuate la pacienți cu FPI și alte BPI fibrozante cronice cu fenotip 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).

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

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

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

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

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

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

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

Un studiu asupra fertilității masculine și dezvoltării embrionare precoce până la nidare 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 nintedanib.

Studiile de genotoxicitate nu au indicat potențialul mutagen al nintedanib.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Trigliceride cu lanț mediu

Grăsimi solide

Poligliceril-3 dioleat

#### Învelișul capsulei

Gelatină 160

Glicerol 85%

Dioxid de titan (E 171)

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Apă purificată

#### Cerneală de imprimare

Shellac

Carmin (E 120)

Propilenglicol (E 1520)

Simeticonă

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Nintedanib Teva 100 mg capsule moi

- 30 x 1 capsule moi în blistere perforate din OPA/Al/PVC aluminiu pentru eliberarea unui unități dozate

- 60 x 1 capsule moi în blistere perforate din OPA/Al/PVC aluminiu pentru eliberarea unui unități dozate

Nintedanib Teva 150 mg capsule moi

- 30 x 1 capsule moi în blistere perforate din OPA/Al/PVC aluminiu pentru eliberarea unui unități dozate

- 60 x 1 capsule moi în blistere perforate din OPA/Al/PVC aluminiu pentru eliberarea unui 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**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13  
Corp C1, parter, Biroul P30,  
Sector 1, București  
România

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15367/2024/01-02

15368/2024/01-02

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2024

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2024