

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Puqod 100 mg capsule moi
Puqod 150 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Puqod 100 mg capsule moi

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

Puqod 150 mg capsule moi

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă)

Puqod 100 mg capsule moi

Capsule gelatinoase moi de culoarea piersicii, opace și alungite care conțin o suspensie vâscoasă de culoare galbenă, imprimate cu „NT 100” cu cerneală roșie, cu lungimea de aproximativ 16 mm.

Puqod 150 mg capsule moi

Capsule gelatinoase moi de culoare brună, opace și alungite care conțin o suspensie vâscoasă de culoare galbenă, imprimate cu „NT 150” cu cerneală roșie, cu lungimea de aproximativ 17 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

Puqod este indicat la adulți pentru tratamentul bolii pulmonare interstițiale asociate sclerodermiei (BPI-S).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către medici specializați în abordarea terapeutică a bolilor pentru care este aprobat Puqod.

Doze
Adulți

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

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

Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare. Dacă este omisă o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze 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 Puqod (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 Puqod poate fi reluat cu doza totală (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 Puqod 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 integrală (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 Puqod trebuie oprit (vezi pct. 4.4).

În caz de întreruperi din cauza creșterii concentrațiilor aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), după ce transaminazele au revenit la valorile inițiale, tratamentul cu Puqod 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 totală (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 prealabilă a dozei la pacienții vârstnici. Necesitatea scăderii dozei poate fi mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, în vederea gestionării reacțiilor 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 nintedanibului nu au fost studiate la pacienții 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 Puqod 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 să fie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse. Siguranța și eficacitatea nintedanibului nu au fost investigate la pacienții cu insuficiență hepatică clasa B și 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 Puqod (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Puqod este destinat administrării orale. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi cu apă și nu trebuie mestecate. Capsula nu trebuie deschisă sau zdrobită (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Sarcină (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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 survenit în primele 3 luni de tratament.

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

Greață și vărsături

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 cadrul studiilor clinice, greața a dus la oprirea administrării Puqod la până la 2,1% dintre pacienți, iar vărsăturile au dus la oprirea administrării Puqod la până la 1,4% dintre pacienți.

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

Functia hepatică

Siguranța și eficacitatea nintedanib nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) sau severă (clasa C conform clasificării Child Pugh). Prin urmare, tratamentul cu Puqod nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2). Din cauza expunerii crescute, riscul de reacții adverse poate fi crescut la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh). Pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh) trebuie tratați cu o doză redusă de Puqod (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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

Creșterile concentrațiilor enzimelor hepatice (ALT, AST, fosfataza alcalină serică (FAL), gamaglutamiltransferaza (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 x LSVN, se recomandă scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu Puqod, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. După ce transaminazele au revenit la valorile inițiale, tratamentul cu Puqod poate fi reluat cu doza totală sau reluat cu o doză scăzută, care poate fi ulterior crescută până la doza totală (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 Puqod trebuie oprit în mod permanent. Trebuie căutate cauzele alternative ale creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice.

Pacienții adulți 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 linear 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 (RFCEV) ar putea fi asociată cu un risc crescut de hemoragie.

Pacienții cu risc cunoscut de hemoragie, incluzând pacienții cu predispoziție congenitală la hemoragie sau pacienții cărora li s-a administrat o doză completă de tratament anticoagulant, nu au fost incluși în studiile clinice. În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate evenimente hemoragice nongrave 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 Puqod 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 SENSCIS). 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 boala cardiacă 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 SENSCIS, 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 Puqod, 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 nintedanibului, 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 nintedanibului, pacienții ar putea prezenta un risc crescut de perforații gastro-intestinale. În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de perforații gastro-intestinale și de colită ischemică, dintre care unele au fost letale. Se impune prudență deosebită atunci când se administrează tratamentul la pacienții cărora li s-au efectuat anterior intervenții chirurgicale abdominale, la pacienții cu antecedente de ulcer gastro-duodenal, boală diverticulară sau cărora li se administrează concomitent corticosteroizi sau AINS. Administrarea Puqod trebuie începută la cel puțin 4 săptămâni după o intervenție chirurgicală abdominală. Tratamentul cu Puqod trebuie oprit permanent la pacienții care dezvoltă perforație gastro-intestinală sau colită ischemică. În mod excepțional, administrarea Puqod 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 în intervalul nefrotic, 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 cărui i se administrează nintedanib, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit și trebuie să se efectueze o evaluare minuțioasă pentru depistarea MAT.

Hipertensiune arterială

Administrarea Puqod 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/treprostinal sau cu insuficiență cardiacă dreaptă semnificativă) au fost excluși din studiile clinice INBUILD și SENCIS.

Puqod 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 nintedanibului asupra vindecării plăgii. Ca urmare, tratamentul cu Puqod trebuie început sau - în cazul întreruperii perioperatorii - reluat numai în funcție de evaluarea clinică a vindecării adecvate a plăgii.

Administrarea 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 intermedicamentoase 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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Glicoproteină 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 sunătoarea) 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.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

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

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

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 Puqod și să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente la începutul tratamentului, pe parcursul acestuia și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Puqod. Nintedanibul nu afectează în mod relevant expunerea plasmatică la etinilestradiol și levonorgestrel (vezi pct. 5.2). Eficacitatea contraceptivelor hormonale orale poate fi compromisă prin vărsături și/sau diaree sau alte afecțiuni în care absorbția poate fi afectată. Femeilor care iau contraceptive hormonale orale și care prezintă aceste afecțiuni trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă cu eficacitate ridicată.

Sarcina

Nu există informații privind utilizarea nintedanib la femeile gravide, dar studiile preclinice la animale au 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 Puqod și în timpul tratamentului, după caz.

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

Dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce i se administrează Puqod, tratamentul trebuie oprit și aceasta trebuie informată cu privire la riscul potențial 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 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 acest medicament.

Fertilitatea

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

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

Puqod 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 nintedanibului 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 termen preferat | Frecvență | | |
|---|------------------------------|--|--|
| | Fibroză pulmonară idiopatică | Alte BPI fibrozante cronice cu fenotip progresiv | Boală pulmonară interstițială asociată sclerodermiei |
| Tulburări hematologice și limfatice | | | |
| Trombocitopenie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | | |
| Scădere ponderală | Frecvente | Frecvente | Frecvente |
| Apetit alimentar scăzut | Frecvente | Foarte frecvente | Frecvente |
| Deshidratare | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări cardiace | | | |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe termen preferat | Frecvență | | |
|--|-------------------------------------|---|---|
| | Fibroză pulmonară idiopatică | Alte BPI fibrozante cronice cu fenotip progresiv | Boală pulmonară interstițială asociată sclerodermiei |
| Infarct miocardic | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări vasculare | | | |
| Sângerare (vezi pct. 4.4) | Frecvente | Frecvente | Frecvente |
| Hipertensiune arterială | Mai puțin frecvente | Frecvente | Frecvente |
| Aneurisme 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 |
| Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Creșterea concentrației alanin aminotransferazei (ALT) | Frecvente | Foarte frecvente | Frecvente |
| Creșterea concentrației aspartat aminotransferazei (AST) | Frecvente | Frecvente | Frecvente |
| Creșterea concentrației gama glutamiltransferazei (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 |
| 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 | | | |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe termen preferat | Frecvență | | |
|---|------------------------------|--|--|
| | Fibroză pulmonară idiopatică | Alte BPI fibrozante cronice cu fenotip progresiv | Boală pulmonară interstițială asociată sclerodermiei |
| Cefalee | Frecvente | Frecvente | Frecvente |

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, reacțiile adverse s-au remis după administrarea tratamentului antidiareic, scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Evenimentele de diaree raportate în cadrul studiilor clinice sunt prezentate în Tabelul 2:

Tabelul 2: 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 în intervalul nefrotic, 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 nintedanibului la copii și adolescenți sunt limitate.

În total au fost tratați 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 fibrozante cronice cu fenotip progresiv și BPI-S, 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 există siguranța că 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. 5.3). Impactul potențial asupra creșterii și dezvoltării dinților este necunoscut (vezi pct. 5.1).

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există antidot specific sau tratament pentru supradozajul cu nintedanib. În cadrul programului oncologic, doi pacienți au prezentat un supradozaj de maxim 600 mg de două ori pe zi, timp de cel mult opt zile. Reacțiile adverse observate au fost compatibile cu profilul de siguranță cunoscut al nintedanibului 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 o reacție adversă (rinofaringită) care nu a fost gravă și care s-a remis pe parcursul perioadei de dozare incorectă, fără

raportarea altor reacții adverse. 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: medicamente antineoplazice, alți inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EX09

Mecanism de acțiune

Nintedanib este un inhibitor de tirozin kinază cu moleculă mică, acțiunea sa inhibitorie incluzând receptorii factorului de creștere derivat din plachetele (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-oncogena tirozin-protein kinază src) și CSF1R (receptorul factorului 1 de stimulare a coloniilor). Nintedanib se leagă competitiv de situsul de legare al adenosin trifosfat (ATP) al acestor kinaze și blochează cascadele de semnalizare intracelulară, care s-a demonstrat că sunt implicate în patogeneza remodelării țesutului fibrotic în bolile pulmonare interstițiale.

Efecte farmacodinamice

În cadrul studiilor in vitro efectuate cu utilizarea de celule umane s-a demonstrat că nintedanibul 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 nintedanibul inhibă procesele fundamentale din fibroza organică, proliferarea și migrarea fibroblaștilor și transformarea în fenotip de miofibroblaști activi și secreția matricei extracelulare. În studiile efectuate la animale cu modele multiple de FPI, BPI-S, BPI asociată poliartritei reumatoide (PR) și alte tipuri de fibroză organizată, nintedanibul a prezentat efecte antiinflamatorii și antifibrotice la nivel pulmonar, cutanat, cardiac, renal și hepatic. De asemenea, nintedanibul 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 nintedanibului a fost studiată la pacienți cu FPI în cadrul a două studii clinice de fază III, randomizate, în dublu-orb, placebo controlate, cu design identic (INPULSIS-1 (1199.32) și INPULSIS-2 (1199.34)). Pacienții cu o valoare anticipată a CVF la momentul inițial < 50% sau cu capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (DLCO, corectată pentru valoarea anticipată a hemoglobinei) < 30% la momentul inițial au fost excluși din studiile clinice. Pacienții au fost randomizați în raport 3:2 pentru a li se administra tratament cu nintedanib 150 mg sau placebo de două ori pe zi, timp de 52 de săptămâni.

Criteriul principal de evaluare a fost frecvența anuală de scădere a capacității vitale forțate (CVF). Criteriile secundare cheie de evaluare au fost modificarea, față de valoarea inițială, a scorului total în chestionarul Saint George privind tulburările respiratorii (Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) la 52 de săptămâni și timpul până la prima exacerbare acută a FPI.

Frecvența anuală de scădere a CVF

Frecvența anuală de scădere 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 consistent în ambele studii clinice. Vezi Tabelul 3 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

Tabelul 3: Frecvența anuală de scădere 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 and INPULSIS-2 pooled | |
|--|------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| | 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 |
| Frecvența ¹ (SE) de scădere în decurs de 52 săptămâni | -23,9 (18,71) | -114,7 (15,33) | -207,3 (19,31) | -113,6 (15,73) | -223,5 (13,45) | -113,6 (10,98) |
| Comparație cu placebo | | | | | | |
| Diferență ¹ | | 125,3 | | 93,7 | | 109,9 |
| ÎI 95% | | (77,7, 172,8) | | (44,8, 142,7) | | (75,9, 144,0) |
| valoarea p | | <0,0001 | | 0,0002 | | <0,0001 |

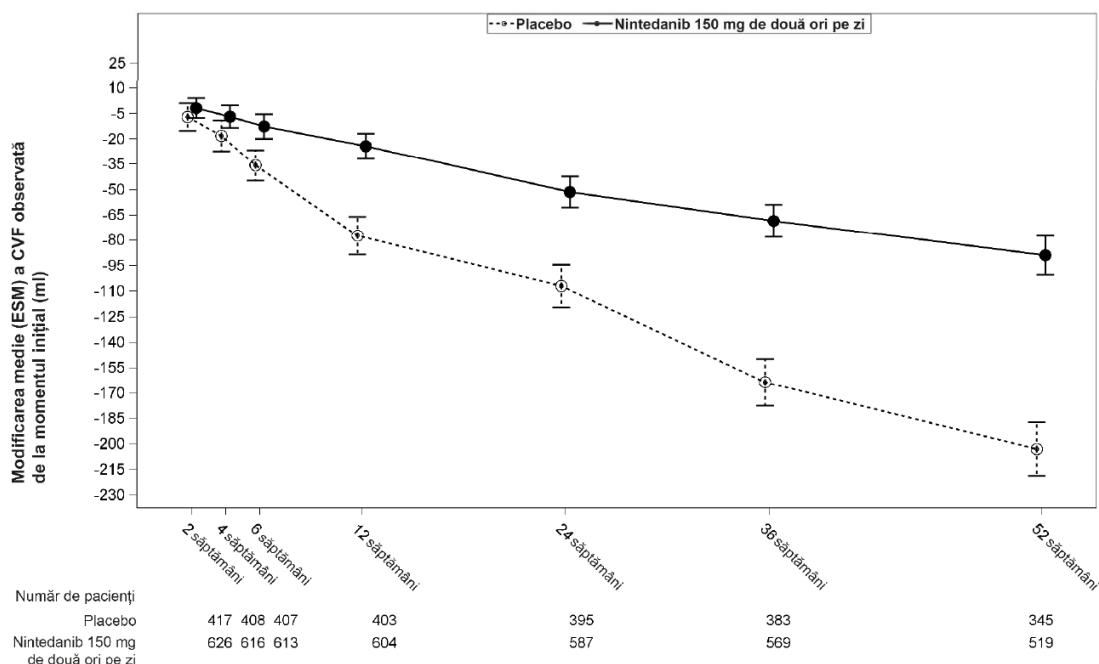
¹ Estimat pe baza unui model de coeficient de regresie aleator.

ÎI: interval de încredere

În cadrul unei analize de sensibilitate în care s-a presupus că la pacienții cu date lipsă în săptămâna 52, scăderea CVF după ultima valoare observată ar fi identică la toți pacienții cărora li s-a administrat placebo, rata anuală a scăderii între nintedanib și placebo a fost de 113,9 ml/an (ÎI95% 69,2, 158,5) în cadrul studiului INPULSIS-1 și de 83,3 ml/an (ÎI 95% 37,6, 129,0) în cadrul studiului INPULSIS-2.

Vezi Figura 1 pentru evoluția în timp a modificărilor față de valoarea inițială în ambele grupe 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 scăderea absolută a % CVF, anticipat la valori de cel mult 5% (un prag indicativ privind riscul 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 4 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

Tabelul 4: 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 ¹ 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 |
| Î 95% | | (1,28, 2,66) | | (1,26, 2,55) | | (1,43, 2,36) |
| valoarea p ² | | 0,0010 | | 0,0011 | | <0,0001 |
| prag de 10% | | | | | | |
| Număr (%) de pacienți cu răspuns CVF ¹ | 116 (56,9) | 218 (70,6) | 140 (63,9) | 229 (69,6) | 256 (60,5) | 447 (70,1) |
| Comparație cu placebo | | | | | | |
| Raportul probabilităților | | 1,91 | | 1,29 | | 1,58 |
| Î 95% | | (1,32, 2,79) | | (0,89, 1,86) | | (1,21, 2,05) |

| | 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 |
| valoarea p ² | | 0,0007 | | 0,1833 | | 0,0007 |

¹Pacienții 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.

²Pe 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 din punct de vedere statistic, pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu nintedanib comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. În cadrul analizei datelor cumulate, RR a fost de 0,60, ceea ce indică o scădere a riscului de progresie cu 40% pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu nintedanib comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

Tabelul 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 ¹ | | | | | | |
| valoarea p ² | | 0,0001 | | 0,0054 | | <0,0001 |
| Raportul riscului ³ | | 0,53 | | 0,67 | | 0,60 |
| Î 95% | | (0,39, 0,72) | | (0,51, 0,89) | | (0,49, 0,74) |

¹ Pe baza datelor 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.

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 grupele de tratament de -1,43 (Î 95%: -3,09, 0,23; p=0,0923). În general, efectul nintedanibului asupra calității vieții legată de starea de sănătate conform măsurătorii efectuate prin scorul total al SGRQ 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 cumulat.

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 ¹ | | | | | | |
| valoarea p ² | | 0,6728 | | 0,0050 | | 0,0823 |
| Raportul riscului ³ | | 1,15 | | 0,38 | | 0,64 |
| ÎÎ 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 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 exacerbarea utilizând datele cumulate, a avut drept rezultat un raport al riscului (RR) de 0,32 (ÎÎ 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 (ÎÎ 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 nintedanibului.

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 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 (%) | 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 |

| | 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 |
| Î 95% | | (0.29, 1.36) | | (0.40, 1.35) | | (0.43, 1.12) |

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.

Tratamentul pe termen lung cu nintedanib la pacienți 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 durata 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). Criteriile finale exploratorii de evaluare a eficacității au inclus rata anuală a scăderii 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 a scăderii CVF la pacienții tratați cu nintedanib în studiile INPULSIS de fază III (-113,6 ml pe an). Profilul de reacții adverse al nintedanib în cadrul studiului INPULSIS-ON a fost în concordanță cu cel din studiile INPULSIS de fază III.

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

INSTAGE a fost un studiu clinic multicentric, internațional, prospectiv, randomizat, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele de tratament, efectuat la pacienți cu FPI cu afectare a funcției pulmonare în stadiu avansat ($DLCO \leq 35\%$ din valoarea 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 nintedanibului 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%.

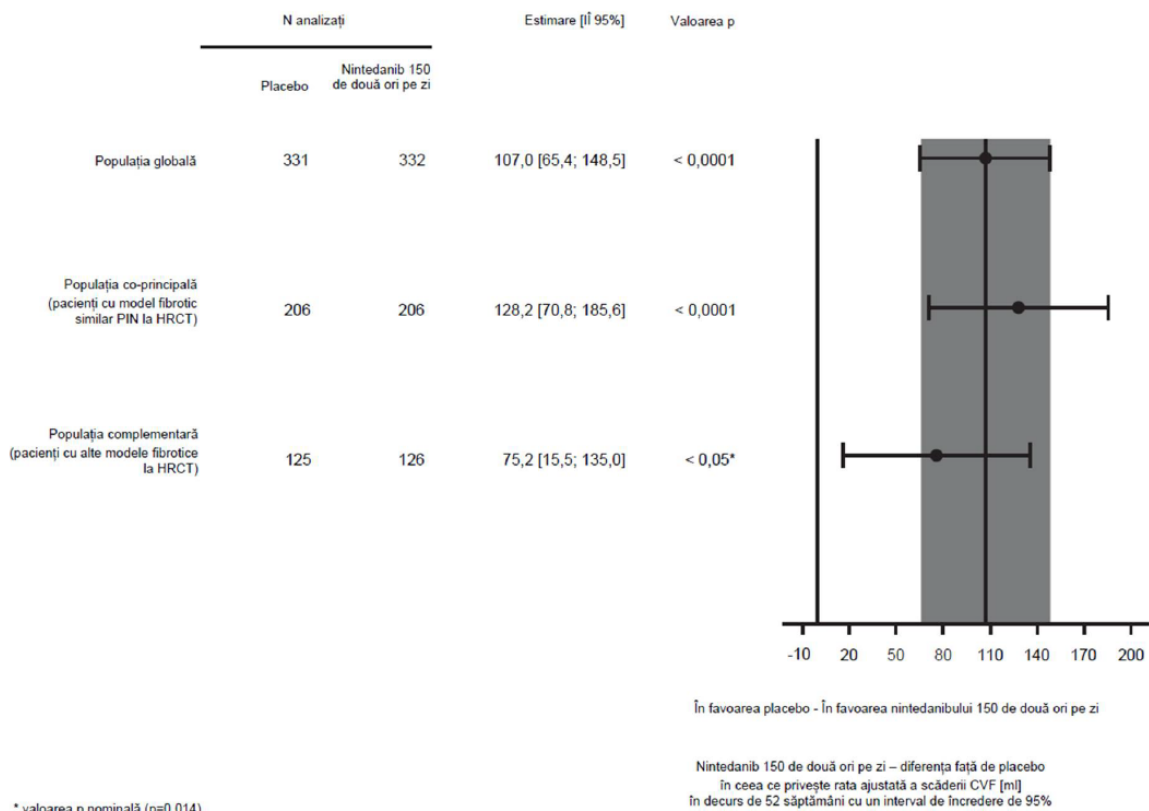
Tabelul 8: Rata anuală de scădere a valorii CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni

| | Placebo | Nintedanib 150 mg de două ori pe zi |
|---|---------------|--|
| Număr de pacienți analizați | 331 | 332 |
| Rata ¹ (SE) de scădere în decurs de 52 săptămâni | -187,8 (14,8) | -80,8 (15,1) |
| Comparație cu placebo | | |
| Diferență ¹ | | 107,0 |
| Î 95% | | (65,4, 148,5) |
| valoarea p | | <0,0001 |

¹Pe 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).

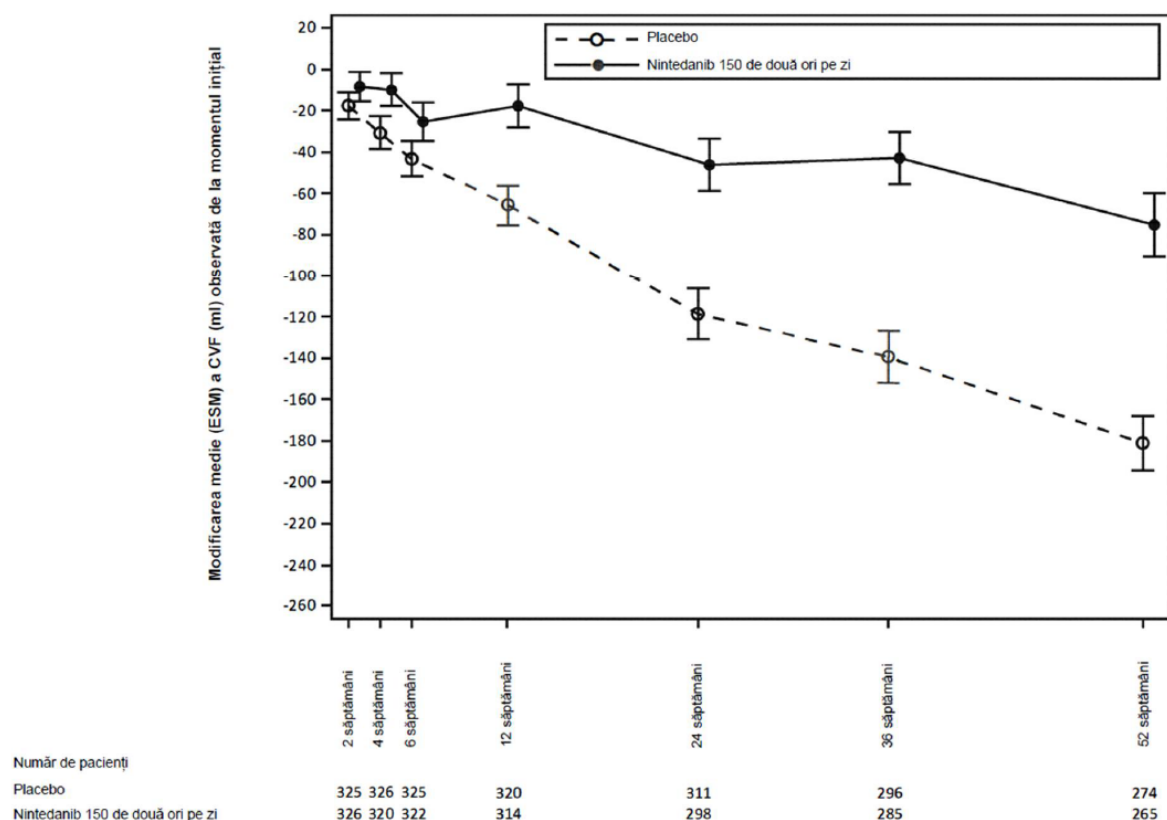
Figura 2 Graficul Forest al ratei anuale de scădere a valorii CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni la populațiile de pacienți



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 (ÎI 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 |
| Prag de 5% | | |
| Număr (%) de pacienți cu răspuns CVF ¹ | 104 (31,4) | 158 (47,6) |
| Comparație cu placebo | | |
| Raportul probabilităților ² | | 2,01 |
| ÎI 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 |

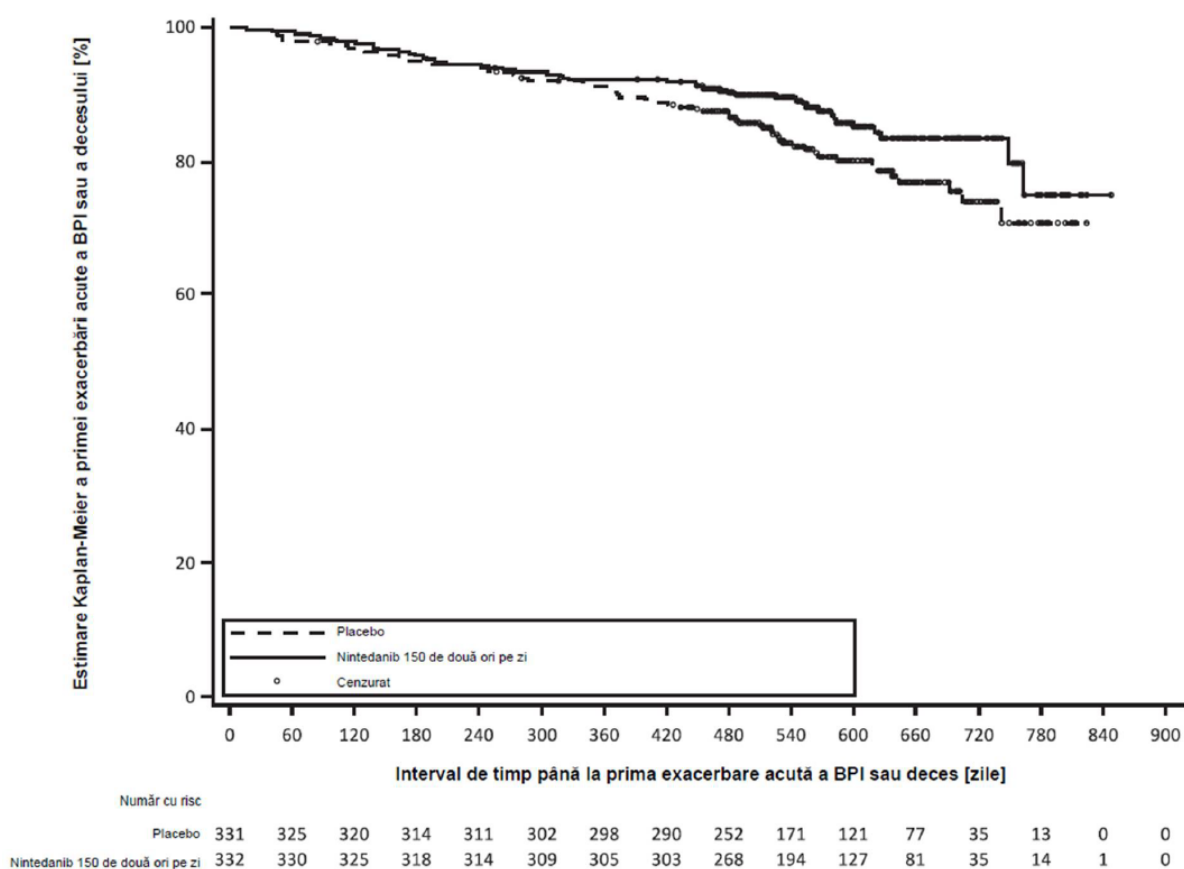
¹Pacienții cu răspuns sunt acei pacienți care nu au prezentat o scădere relativă a CVF% anticipate mai mare de 5% sau mai mare de 10%, în funcție de prag și de evaluarea CVF la 52 săptămâni (pacienții cu date lipsă în săptămâna 52 au fost considerați fără răspuns).

²Pe 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 (Î 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 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 sclerodermiei (BPI-S)

Eficacitatea clinică a nintedanib 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 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 |
| Î 95% | | (2,9, 79,0) |
| valoarea p | | <0,05 |

¹Pe 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

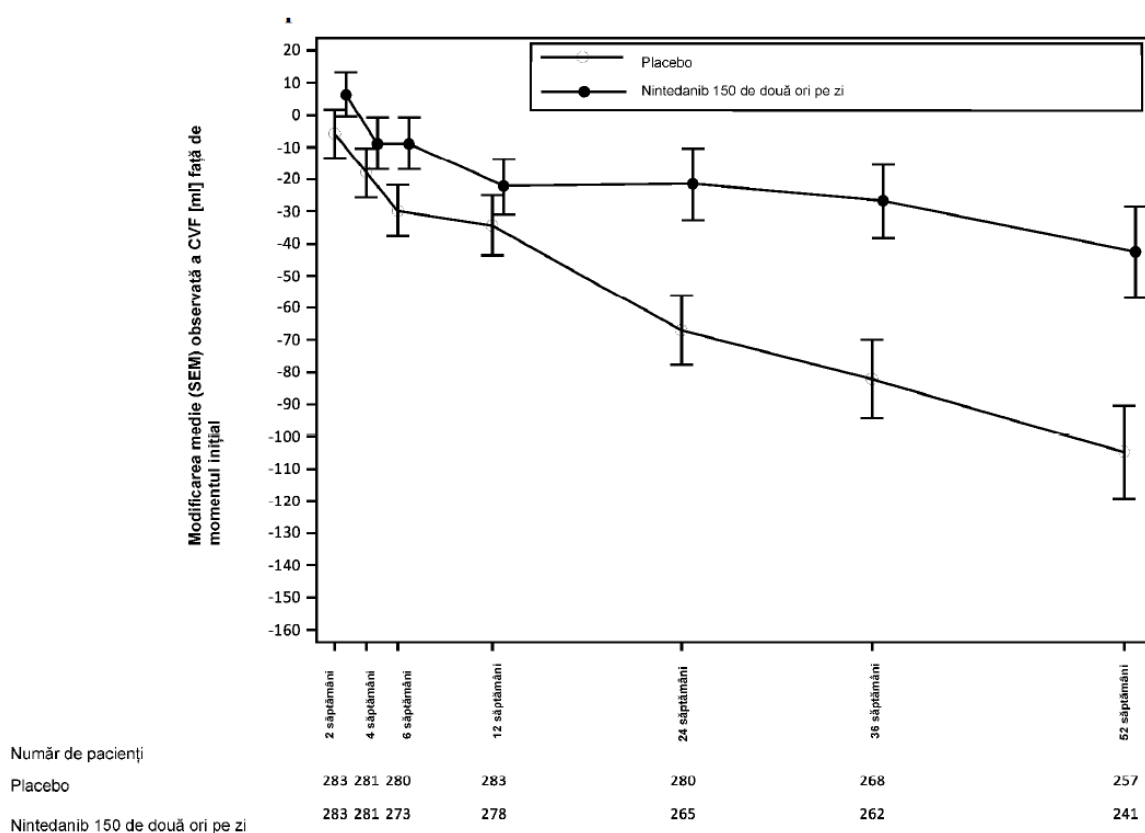
cu includerea interacțiunilor tratament-timp și moment inițial-timp. A fost inclus efectul aleatoriu pentru interceptarea specifică pacientului și timp. Erorile la același pacient au fost modelate printr-o matrice de varianță-covarianță nestructurată. Variabilitatea interindividuală a fost modelată printr-o 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 încetinerii 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 încetinerii 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 de două ori pe zi |
|---|----------------|-------------------------------------|
| Număr de pacienți supuși analizei | 288 | 288 |
| Medie (AS) la momentul inițial | 2541,0 (815,5) | 2458,5 (735,9) |
| Modificare medie ¹ (SE) în săptămâna 52 față de momentul inițial | -101,0 (13,6) | -54,6 (13,9) |
| Comparație cu placebo | | |
| Medie ¹ | | 46,4 |
| ÎI 95% | | (8,1, 84,7) |
| valoarea p | | <0,05 |

¹Pe 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 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 |
| ÎI 95% | | (0,09, 2,21) |
| valoarea p | | <0,05 |

¹Pe 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 ≥ 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 ≥ 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_{T,ss} pe baza recoltării la starea de echilibru a fost în linii mari similară la copii și adolescenți și comparabilă cu ASC_{T,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 favoarea nintedanibului. 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 (ÎI 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%.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține nintedanib la toate subgrupele de copii și adolescenți în FPI (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține nintedanib 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 maxime la aproximativ 2-4 ore după administrarea orală sub formă de capsulă gelatinoasă moale, în condițiile consumului de alimente (interval 0,5-8 ore). Biodisponibilitatea absolută a dozei 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 a dozei.

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.

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 nintedanibului de proteinele plasmatiche 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 interacțiunile medicamentoase între nintedanib și substraturile CYP, inhibitorii CYP sau inductorii CYP.

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 [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 dozare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nintedanib a fost cuprins între 10 și 15 ore (gCV % aproximativ 50%).

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica (FC) nintedanibului 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_{τ} . Concentrațiile minime de nintedanib au rămas stabile timp de peste un an.

Transport

Nintedanib este un substrat al gp P. Pentru potențialul de interacțiune al nintedanibului cu acest transportor, vezi pct. 4.5. S-a demonstrat că nintedanibul 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 nintedanibului 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 nonmicrocelular (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 ≥ 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_{τ,ss} (coeficientul geometric de variație) au fost 175 ng/ml·ora (85,1%), respectiv 167 ng/ml·ora (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_{τ,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 ,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_{τ,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 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 nintedanibului.

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 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 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 șobolan, câine și maimuța 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 iepure, letalitatea embrio-fetală și efectele teratogene au fost observate la o expunere de aproximativ 3 ori 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 șobolan, efectele asupra acestuia 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 durata de 2 ani, nu au existat dovezi privind potențialul carcinogen al nintedanibului.

Studiile de genotoxicitate nu au indicat potențialul mutagen al nintedanibului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Trigliceride cu lanț mediu

Grăsimi solide

Poligliceril-3 dioleat

Învelișul capsulei

Gelatină

Glicerol

Dioxid de titan (E 171)

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de Fer (E 172)

Apă prificată

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

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

60 x 1 capsule moi în blistere perforate 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

În eventualitatea contactului cu conținutul capsulei, mâinile trebuie imediat spălate cu apă din abundență.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15310/2024/01
15311/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024

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