

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NINTEDANIB/STADA 100 mg καψάκιο, μαλακό
NINTEDANIB/STADA 150 mg καψάκιο, μαλακό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

NINTEDANIB/STADA 100 mg καψάκιο μαλακό

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει νιντεδανίμπη εσυλική που ισοδυναμεί με 100 mg νιντεδανίμπη.

NINTEDANIB/STADA 150 mg καψάκιο μαλακό

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει νιντεδανίμπη εσυλική που ισοδυναμεί με 150 mg νιντεδανίμπη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό (καψάκιο).

NINTEDANIB/STADA 100 mg καψάκιο μαλακό

Ροδακινί χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια τα οποία περιέχουν κίτρινο ιξώδες ελαιώδη εναιώρημα, φέρουν τυπωμένη την ένδειξη “NT 100” με κόκκινο μελάνι και έχουν μήκος 16 mm περίπου.

NINTEDANIB/STADA 150 mg καψάκιο μαλακό

Καφέ χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια τα οποία περιέχουν κίτρινο ιξώδες ελαιώδη εναιώρημα, φέρουν τυπωμένη την ένδειξη “NT 150” με μαύρο μελάνι και έχουν μήκος 17 mm περίπου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το NINTEDANIB/STADA ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF).

Το NINTEDANIB/STADA ενδείκνυται επίσης σε ενήλικες για τη θεραπεία άλλων χρόνιων ινωτικών διάμεσων πνευμονοπαθειών (ILDs) με προοδευτικό φαινότυπο (βλ. παράγραφο 5.1).

Το NINTEDANIB/STADA ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία διάμεσης πνευμονοπάθειας σχετιζόμενης με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση των νόσων για τις οποίες είναι εγκεκριμένο το NINTEDANIB/STADA.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg νιντεδανίμπη δύο φορές την ημέρα που χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών.

Η δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα συνιστάται για χρήση μόνο σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, η χορήγηση θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη προγραμματισμένη ώρα στη συνιστώμενη δόση.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει συμπληρωματική δόση. Δε θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης των 300 mg.

Προσαρμογές της δόσης

Επιπρόσθετα με τη συμπτωματική θεραπεία εάν εφαρμόζεται, η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών του NINTEDANIB/STADA (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8) θα μπορούσε να περιλαμβάνει μείωση της δόσης και προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε επίπεδα που επιτρέπουν τη συνέχιση της θεραπείας. Η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς) ή σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς). Εάν ένας ενήλικος ασθενής δεν ανέχεται 100 mg δύο φορές την ημέρα, η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Εάν η διάρροια, η ναυτία και/ή ο έμετος επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης αντιεμετικής θεραπείας), ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς) ή στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς). Σε περίπτωση εμμένουσας σοβαρής διάρροιας, ναυτίας και/ή εμέτου παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση προσωρινής διακοπής λόγω αύξησης της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) > 3x ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς), η οποία ακολούθως μπορεί να αυξηθεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών)

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκ των προτέρων σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών μπορεί να είναι πιθανότερο να χρειαστούν μείωση της δόσης για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της νιντεδανίμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A), η συνιστώμενη δόση του NINTEDANIB/STADA είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα, χορηγούμενα σε μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της θεραπείας για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child Pugh B και C. Η θεραπεία ασθενών με μέτρια (Child Pugh B) και σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία με NINTEDANIB/STADA δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η νιντεδανίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το NINTEDANIB/STADA προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή, να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δε θα πρέπει να μασώνται. Το καψάκιο δεν πρέπει να ανοίγεται ή να συνθλίβεται, προκειμένου να αποφεύγεται η ακούσια έκθεση των ατόμων που χειρίζονται τα καψάκια (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Διάρροια

Στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια από το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και εμφανίστηκε εντός των πρώτων 3 μηνών θεραπείας.

Σοβαρές περιπτώσεις διάρροιας που οδήγησαν σε αφυδάτωση και διαταραχές των ηλεκτρολυτών έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Με τα πρώτα κλινικά σημεία, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επαρκή ενυδάτωση και αντιδιαρροϊκά φάρμακα, π.χ. λοπεραμίδη, και ενδέχεται να χρειαστούν μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση ή στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης). Σε περίπτωση εμμένουσας σοβαρής διάρροιας παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA θα πρέπει να διακόπτεται.

Ναυτία και έμετος

Η ναυτία και ο έμετος ήταν συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς με ναυτία και έμετο, το επεισόδιο ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Στις κλινικές μελέτες, η ναυτία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του NINTEDANIB/STADA σε έως και 2,1% των ασθενών και ο έμετος οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του NINTEDANIB/STADA σε έως και 1,4% των ασθενών.

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης της αντιεμετικής θεραπείας), ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση ή στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης). Σε περίπτωση σοβαρών συμπτωμάτων που επιμένουν, η θεραπεία με το NINTEDANIB/STADA θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Ηπατική λειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του NINTEDANIB/STADA δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh B) ή σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με το NINTEDANIB/STADA δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). Βάσει της αυξημένης έκθεσης, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A). Οι ενήλικοι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μειωμένη δόση NINTEDANIB/STADA (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Περιπτώσεις φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με νιντετανίμπη, συμπεριλαμβανομένης της βαριάς ηπατικής βλάβης με θανατηφόρο έκβαση. Η πλειοψηφία των ηπατικών συμβάντων εμφανίζονται εντός των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Συνεπώς, τα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών και χολερυθρίνης θα πρέπει να διερευνώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με το NINTEDANIB/STADA. Οι ασθενείς θα πρέπει στη συνέχεια να παρακολουθούνται σε τακτά

διαστήματα κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο μηνών θεραπείας και περιοδικά εφεξής, π.χ. σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς ή όπως ενδείκνυται κλινικά.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση του αίματος (ALKP), γάμμα γλουταμινική τρανσφεράση (GGT), βλ. παράγραφο 4.8) και της χολερυθρίνης ήταν αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή την προσωρινή διακοπή. Εάν παρατηρηθεί αύξηση των τρανσαμινασών (AST ή ALT) > 3x ULN, συνιστάται μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με NINTEDANIB/STADA και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση ή να ξεκινήσει εκ νέου σε μειωμένη δόση, που μπορεί ακολούθως να αυξηθεί στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης). Εάν οποιαδήποτε αύξηση στις ηπατικές δοκιμασίες σχετίζεται με κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατικής βλάβης, π.χ. ίκτερο, η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Θα πρέπει να διερευνώνται εναλλακτικές αιτίες αύξησης των ηπατικών ενζύμων.

Οι ενήλικοι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (< 65 kg), οι ασθενείς της Ασιατικής φυλής και οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων. Η έκθεση στη νιντετανίμη αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία του ασθενούς, το οποίο ενδέχεται επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Νεφρική λειτουργία

Περιστατικά νεφρικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, έχουν αναφερθεί με τη χρήση νιντετανίμης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιντετανίμη με ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια. Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας/ ανεπάρκειας, θα πρέπει να εξετάζονται προσαρμογές της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης).

Αιμορραγία

Η αναστολή του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Οι ασθενείς με γνωστό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κληρονομική προδιάθεση για αιμορραγία ή των ασθενών που ελάμβαναν πλήρη δόση αντιπηκτικής αγωγής, δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Μη σοβαρά και σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, ορισμένα εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία στην αγορά (συμπεριλαμβανομένων ασθενών που είτε λάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αιμορραγία είτε όχι). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με NINTEDANIB/STADA μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα

Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είχαν αποκλεισθεί από τις κλινικές μελέτες.

Στις κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια αναφέρθηκαν όχι συχνά (νιντετανίμη 2,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για την INPULSIS, νιντετανίμη 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9% για την INBUILD, νιντετανίμη 0,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για τη SENSCIS). Στις μελέτες INPULSIS, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών εμφάνισε έμφραγμα μυοκαρδίου στην ομάδα της νιντετανίμης (1,6%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,5%), ενώ τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονταν με ισχαιμική καρδιακή νόσο ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των ομάδων της νιντετανίμης και του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη INBUILD, έμφραγμα μυοκαρδίου παρατηρήθηκε σε χαμηλή συχνότητα: νιντετανίμη 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9%. Στη μελέτη SENSCIS, έμφραγμα μυοκαρδίου παρατηρήθηκε σε χαμηλή συχνότητα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%) και δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα της νιντετανίμης.

Κατά τη θεραπεία ασθενών με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης γνωστής στεφανιαίας νόσου, απαιτείται προσοχή. Σε ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το NINTEDANIB/STADA σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς υπό θεραπεία με νιντετανίμπη. Λόγω του μηχανισμού δράσης της νιντετανίμπης, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων.

Διατρήσεις του γαστρεντερικού και ισχαιμική κολίτιδα

Στις κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, η συχνότητα των ασθενών με διάτρηση ήταν έως και 0,3% και στις δύο ομάδες θεραπείας. Λόγω του μηχανισμού δράσης της νιντετανίμπης, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού. Περιστατικά διάτρησης του γαστρεντερικού και περιστατικά ισχαιμικής κολίτιδας, ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα, προηγούμενο ιστορικό πεπτικού έλκους, εκκολπωματική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή ή ΜΣΑΦ. Η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA θα πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από επέμβαση στην κοιλιακή χώρα. Σε ασθενείς που εμφανίζουν διάτρηση του γαστρεντερικού ή ισχαιμική κολίτιδα, η θεραπεία με NINTEDANIB/STADA θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Κατ' εξαίρεση, το NINTEDANIB/STADA μπορεί να συνεχιστεί μετά την πλήρη υποχώρηση της ισχαιμικής κολίτιδας και προσεκτική αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς και άλλων παραγόντων κινδύνου.

Πρωτεϊνουρία νεφρωσικού τύπου και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Πολύ λίγες περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας νεφρωσικού τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστολογικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήταν συμβατά με πειραματική μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς νεφρικούς θρόμβους. Υποστρόφη των συμπτωμάτων έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή του NINTEDANIB/STADA, με υπολειμματική πρωτεϊνουρία σε ορισμένες περιπτώσεις. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα νεφρωσικού συνδρόμου.

Οι αναστολείς της οδού VEGF έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), συμπεριλαμβανομένων πολύ λίγων αναφορών περιπτώσεων για τη νιντετανίμπη. Εάν εμφανιστούν εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα σχετιζόμενα με TMA σε ασθενή που λαμβάνει νιντετανίμπη, η θεραπεία με νιντετανίμπη θα πρέπει να διακοπεί και να ολοκληρωθεί διεξοδική αξιολόγηση για TMA.

Υπέρταση

Η χορήγηση του NINTEDANIB/STADA μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετρείται περιοδικά και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Πνευμονική υπέρταση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του NINTEDANIB/STADA σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση είναι περιορισμένα.

Ασθενείς με σημαντικού βαθμού πνευμονική υπέρταση (καρδιακό δείκτη ≤ 2 L/min/m² ή παρεντερική εποπροστενόλη/τρεπροστινίλη ή σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) είχαν αποκλεισθεί από τις μελέτες INBUILD και SENCIS.

Το NINTEDANIB/STADA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια πνευμονική υπέρταση συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση.

Επιπλοκή επούλωσης τραύματος

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα διαταραχής της επούλωσης τραύματος στις κλινικές μελέτες. Με βάση το μηχανισμό δράσης, τη νιντετανίμη ενδέχεται να επηρεάσει την επούλωση τραύματος. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την επίδραση της νιντετανίμης στην επούλωση τραύματος. Η θεραπεία με το NINTEDANIB/STADA θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο ή –στην περίπτωση περιεγχειρητικής διακοπής– να συνεχίζεται στη βάση της κλινικής εκτίμησης της ικανοποιητικής επούλωσης του τραύματος.

Συγχορήγηση με πιρφενιδόνη

Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση νιντετανίμης με πιρφενιδόνη διερευνήθηκε σε ασθενείς με IPF. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, δεν υπάρχουν ενδείξεις σχετικής φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης ως προς τη φαρμακοκινητική μεταξύ της νιντετανίμης και της πιρφενιδόνης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένης της ομοιότητας στο προφίλ ασφάλειας και για τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να αναμένονται αθροιστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων συμβάντων.

Η σχέση οφέλους-κινδύνου της ταυτόχρονης θεραπείας με πιρφενιδόνη δεν έχει τεκμηριωθεί.

Επίδραση στο διάστημα QT

Δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT για τη νιντετανίμη στο πρόγραμμα κλινικής μελέτης (Παράγραφος 5.1). Επειδή μερικοί άλλοι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης είναι γνωστό ότι ασκούν επίδραση στο QT, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της νιντετανίμης σε ασθενείς που ενδέχεται να εμφανίσουν παράταση του QTc.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp)

Η νιντετανίμη είναι ένα υπόστρωμα της P-gp (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση με τον ισχυρό αναστολέα της P-gp κετοκοναζόλη αύξησε την έκθεση στη νιντετανίμη κατά 1,61 φορές με βάση την AUC και 1,83 φορές με βάση τη C_{max} σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με τον ισχυρό επαγωγέα της P-gp ριφαμπικίνη, η έκθεση στη νιντετανίμη μειώθηκε κατά 50,3% με βάση την AUC και κατά 60,3% με βάση τη C_{max} κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο της νιντετανίμης. Σε συγχορήγηση με το NINTEDANIB/STADA, οι ισχυροί αναστολείς της P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στη νιντετανίμη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή στη νιντετανίμη. Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το NINTEDANIB/STADA (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και βαλσαμόχορτο (St. John's Wort)) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στη νιντετανίμη. Θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή ενός εναλλακτικού ταυτόχρονου φαρμακευτικού προϊόντος με καμία ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής της P-gp.

Ένζυμα κυτοχρώματος (CYP)

Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής της νιντετανίμης αποτελείται από οδούς CYP. Η νιντετανίμη και οι μεταβολίτες της, το τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202 και το γλυκουρονίδιο αυτού BIBF 1202 γλυκουρονίδιο, δεν ανέστειλαν ούτε προκάλεσαν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2). Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με τη νιντετανίμη στη βάση του μεταβολισμού CYP θεωρείται επομένως μικρή.

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση της νιντεδανίμπης με από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική των από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών σε σχετικό βαθμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συγχορήγηση της νιντεδανίμπης με μοπρεντάνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της νιντεδανίμπης (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη

Η νιντεδανίμπη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με το NINTEDANIB/STADA να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας και να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη, τη διάρκεια λήψης και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του NINTEDANIB/STADA. Η νιντεδανίμπη δεν επηρεάζει σχετικά την έκθεση πλάσματος της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης (βλ. παράγραφο 5.2). Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί από τον έμετο ή/και τη διάρροια ή άλλες καταστάσεις όπου μπορεί να επηρεαστεί η απορρόφηση. Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που παίρνουν από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά οι οποίες παρουσιάζουν αυτές τις καταστάσεις, να χρησιμοποιούν ένα εναλλακτικό αντισυλληπτικό μέτρο υψηλής αποτελεσματικότητας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του NINTEDANIB/STADA σε έγκυες γυναίκες, αλλά προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα αυτής της δραστικής ουσίας (βλ. παράγραφο 5.3). Επειδή η νιντεδανίμπη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και στον άνθρωπο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ πριν από τη θεραπεία με NINTEDANIB/STADA, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να γίνονται τεστ κύησης κατά περίπτωση.

Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες ασθενείς να ενημερώνουν τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους εάν μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NINTEDANIB/STADA.

Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει NINTEDANIB/STADA, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της νιντεδανίμπης και των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα.

Οι προκλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι μικρές ποσότητες νιντεδανίμπης και των μεταβολιτών της ($\leq 0,5\%$ της χορηγούμενης δόσης) απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το NINTEDANIB/STADA.

Γονιμότητα

Σύμφωνα με προκλινικές έρευνες δεν υπάρχουν στοιχεία διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Από μελέτες υποχρόνιας και χρόνιας τοξικότητας, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η γυναικεία γονιμότητα σε αρουραίους διαταράσσεται σε επίπεδο συστηματικής έκθεσης συγκρίσιμο με εκείνο της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (MRHD) των 150 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το NINTEDANIB/STADA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη θεραπεία με νιντεδανίμπη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στις κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χρήση της νιντετανίμπης περιλάμβαναν διάρροια, ναυτία και έμετο, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, μείωση του βάρους και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων.

Για τη διαχείριση επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.4.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 1 παρέχει μια σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατηγορία συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου ανά κατηγορία συχνότητας

Κατηγορία συστήματος οργάνου προτεινόμενος όρος	Συχνότητα		
	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	Άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο	Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Θρομβοκυτοπενία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μειωμένο βάρος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Αφυδάτωση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές			
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές			
Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4).	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπέρταση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Ανευρύσματα και αρτηριακός διαχωρισμός	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Έμετος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κολίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

Κατηγορία συστήματος οργάνου προτεινόμενος όρος	Συχνότητα		
	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	Άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο	Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος (ALKP)	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Όχι συχνές
Πρωτεϊνουρία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διάρροια

Στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν το συχνότερα αναφερόμενο συμβάν από το γαστρεντερικό που αναφέρθηκε. Στους περισσότερους ασθενείς, το συμβάν ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια ανέφεραν την πρώτη εκδήλωση αυτής ήδη κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Στους περισσότερους ασθενείς, τα συμβάντα αντιμετωπίστηκαν με αντιδιαρροϊκή αγωγή, μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Μια επισκόπηση των συμβάντων διάρροιας που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες παρατίθεται στον Πίνακα 2:

Πίνακας 2: Διάρροια στις κλινικές μελέτες σε διάστημα 52 εβδομάδων

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμη	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμη	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμη
Διάρροια	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Σοβαρή διάρροια	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης της νιντεδανίμης	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της Νιντεδανίμπης	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Στις μελέτες INPULSIS, αύξηση των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.4) αναφέρθηκε σε 13,6% έναντι 2,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νιντεδανίμπη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη μελέτη INBUILD, αύξηση των ηπατικών ενζύμων αναφέρθηκε σε 22,6% έναντι 5,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νιντεδανίμπη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη μελέτη SENSCIS, αύξηση των ηπατικών ενζύμων αναφέρθηκε σε 13,2% έναντι 3,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νιντεδανίμπη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ήταν αναστρέψιμες και δεν σχετιζόνταν με κλινική εκδήλωση ηπατικής νόσου.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πληθυσμούς, συνιστώμενα μέτρα και προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση διάρροιας και αύξησης των ηπατικών ενζύμων, ανατρέξτε επιπρόσθετα στις παραγράφους 4.4 και 4.2, αντίστοιχα.

Αιμορραγία

Στις κλινικές μελέτες, η συχνότητα των ασθενών που εμφάνισαν αιμορραγία ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη ή συγκρίσιμη μεταξύ των σκελών θεραπείας (νιντεδανίμπη 10,3% έναντι εικονικού φαρμάκου 7,8% για την INPULSIS, νιντεδανίμπη 11,1% έναντι εικονικού φαρμάκου 12,7% για την INBUILD, νιντεδανίμπη 11,1% έναντι εικονικού φαρμάκου 8,3% για τη SENSCIS). Η μη σοβαρή επίσταξη αντιπροσώπευε το πιο συχνά αναφερόμενο αιμορραγικό συμβάν. Σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε χαμηλή συχνότητα στις 2 ομάδες θεραπείας (νιντεδανίμπη 1,3% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,4% για την INPULSIS, νιντεδανίμπη 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,5% για την INBUILD, νιντεδανίμπη 1,4% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για τη SENSCIS).

Τα αιμορραγικά συμβάντα μετά την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, το γαστρεντερικό, αναπνευστικό και κεντρικό νευρικό σύστημα, με συχνότερο το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρωτεϊνουρία

Στις κλινικές μελέτες, η συχνότητα των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν πρωτεϊνουρία ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη μεταξύ των σκελών θεραπείας (νιντεδανίμπη 0,8% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,5% για την INPULSIS, νιντεδανίμπη 1,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,8% για την INBUILD, νιντεδανίμπη 1,0% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,0% για τη SENSCIS). Δεν αναφέρθηκε νεφρωσικό σύνδρομο στις κλινικές μελέτες. Πολύ λίγες περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας νεφρωσικού τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστολογικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήταν συμβατά με σπειραματική μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς νεφρικούς θρόμβους. Υποστροφή των συμπτωμάτων έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή του NINTEDANIB/STADA, με υπολειμματική πρωτεϊνουρία σε ορισμένες περιπτώσεις. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα νεφρωσικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας για τη νιντεδανίμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς. Συνολικά 39 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών έλαβαν θεραπεία σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με νιντεδανίμπη ποικίλης διάρκειας (βλ. παράγραφο 5.1). Σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς με IPF, άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο και SSc-ILD, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη

νιντεδανίμη κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν διάρροια (38,5%), έμετος (26,9%), ναυτία (19,2%), κοιλιακό άλγος (19,2%) και κεφαλαλγία (11,5%).

Οι διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων που αναφέρθηκαν με τη νιντεδανίμη κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν ηπατική βλάβη (3,8%) και αυξημένες τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (3,8%). Λόγω περιορισμένων δεδομένων, δεν είναι βέβαιο εάν ο κίνδυνος για φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη είναι παρόμοιος στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4).

Με βάση τα προκλινικά ευρήματα, η ανάπτυξη των οστών, η αύξηση και η ανάπτυξη των δοντιών παρακολούθηθηκαν ως πιθανοί κίνδυνοι στην παιδιατρική κλινική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός αντίκτυπος στην αύξηση και την ανάπτυξη των δοντιών είναι άγνωστος (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τον πιθανό αντίκτυπο στην ανάπτυξη, την ανάπτυξη των δοντιών, την εφηβεία και τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <https://www.eof.gr>

<https://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία για την υπερδοσολογία από NINTEDANIB/STADA. Δύο ασθενείς στο ογκολογικό πρόγραμμα έλαβαν υπερδοσολογία με ένα μέγιστο 600 mg δύο φορές την ημέρα έως και οχτώ ημέρες. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της νιντεδανίμης, δηλ. αυξημένα ηπατικά ένζυμα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Αμφότεροι οι ασθενείς ανάρρωσαν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις μελέτες INPULSIS, ένας ασθενής εκτέθηκε κατά λάθος σε μια δόση 600 mg ημερησίως για ένα σύνολο 21 ημερών. Ένα μη σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ρινοφαρυγγίτιδα) εμφανίστηκε και επιλύθηκε κατά το διάστημα της χορήγησης λανθασμένης δόσης, χωρίς εκδήλωση άλλων αναφερόμενων συμβάντων. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και γενικά υποστηρικτικά μέτρα να ξεκινούν όπως χρειάζεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX09

Μηχανισμός δράσης

Η νιντεδανίμη είναι ένα μικρό μόριο, αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR) α και β, του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR) 1-3 και των VEGFR 1-3. Επιπρόσθετα,

η νιντεδανίμπη αναστέλλει τις κινάσες Lck (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης ειδική για τα λεμφοκύτταρα), Lyn (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης lyn), Src (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης πρωτο-ογκογονιδίου src) και CSF1R (υποδοχέας παράγοντα της διέγερσης αποικιών 1). Η νιντεδανίμπη δεσμεύεται ανταγωνιστικά στη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) αυτών των κινασών και εμποδίζει τις ακολουθίες ενδοκυτταρικής μεταφοράς σημάτων, οι οποίες έχει καταδειχθεί ότι συμμετέχουν στην παθογένεση της αναδιαμόρφωσης του ινωτικού ιστού στις διάμεσες πνευμονοπάθειες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις *in vitro* μελέτες με χρήση ανθρώπινων κυττάρων, η νιντεδανίμπη έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει διαδικασίες που θεωρούνται ότι συμμετέχουν στην εκκίνηση της παθογένεσης της ίνωσης, στην απελευθέρωση προ-ινωτικών διαμεσολαβητών από μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και πόλωση των μακροφάγων σε εναλλακτικά ενεργοποιημένα μακροφάγα. Η νιντεδανίμπη έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει θεμελιώδεις διεργασίες στην ίνωση οργάνων, στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ινοβλαστών και στη μετατροπή στον ενεργό φαινότυπο των μυοϊνοβλαστών, καθώς και στην έκκριση της εξωκυττάριας ουσίας. Σε μελέτες σε ζώα σε πολλαπλά μοντέλα IPF, SSC/SSc-ILD, ILD σχετιζόμενης με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και ίνωσης άλλων οργάνων, η νιντεδανίμπη έχει δείξει αντιφλεγμονώδεις και αντι-ινωτικές δράσεις στον πνεύμονα, στο δέρμα, στην καρδιά, στον νεφρό και στο ήπαρ. Η νιντεδανίμπη άσκησε επίσης αγγειακή δράση. Μείωσε την απόπτωση των δερματικών μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και εξασθένησε την πνευμονική αγγειακή αναδιαμόρφωση μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, το πάχος των πνευμονικών αγγειακών τοιχωμάτων και το ποσοστό των αποφραγμένων πνευμονικών αγγείων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)

Η κλινική αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμπης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με IPF σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III με πανομοιότυπο σχεδιασμό (INPULSIS-1 (1199.32) και INPULSIS-2 (1199.34)). Οι ασθενείς με αρχική τιμή FVC < 50% της προβλεπόμενης ή με διαχυτική ικανότητα μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO με διόρθωση ως προς την αιμοσφαιρίνη) < 30 % της προβλεπόμενης στην αρχική κατάσταση αποκλείστηκαν από τις μελέτες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 σε θεραπεία με NINTEDANIB/STADA 150 mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 52 εβδομάδες.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC). Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή της συνολικής βαθμολογίας στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) σε 52 εβδομάδες και ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF.

Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC

Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (σε mL) ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς που λάμβαναν νιντεδανίμπη σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν σταθερό σε αμφοτέρους τις μελέτες. Βλ. Πίνακα 3 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 3: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (mL) στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα τους - ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που	204	309	219	329	423	638

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
υποβλήθηκαν σε ανάλυση						
Ρυθμός ¹ (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Σύγκριση έναντι του εικονικού φαρμάκου						
Διαφορά ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
Τιμή p		<0,0001		0,0002		<0,0001

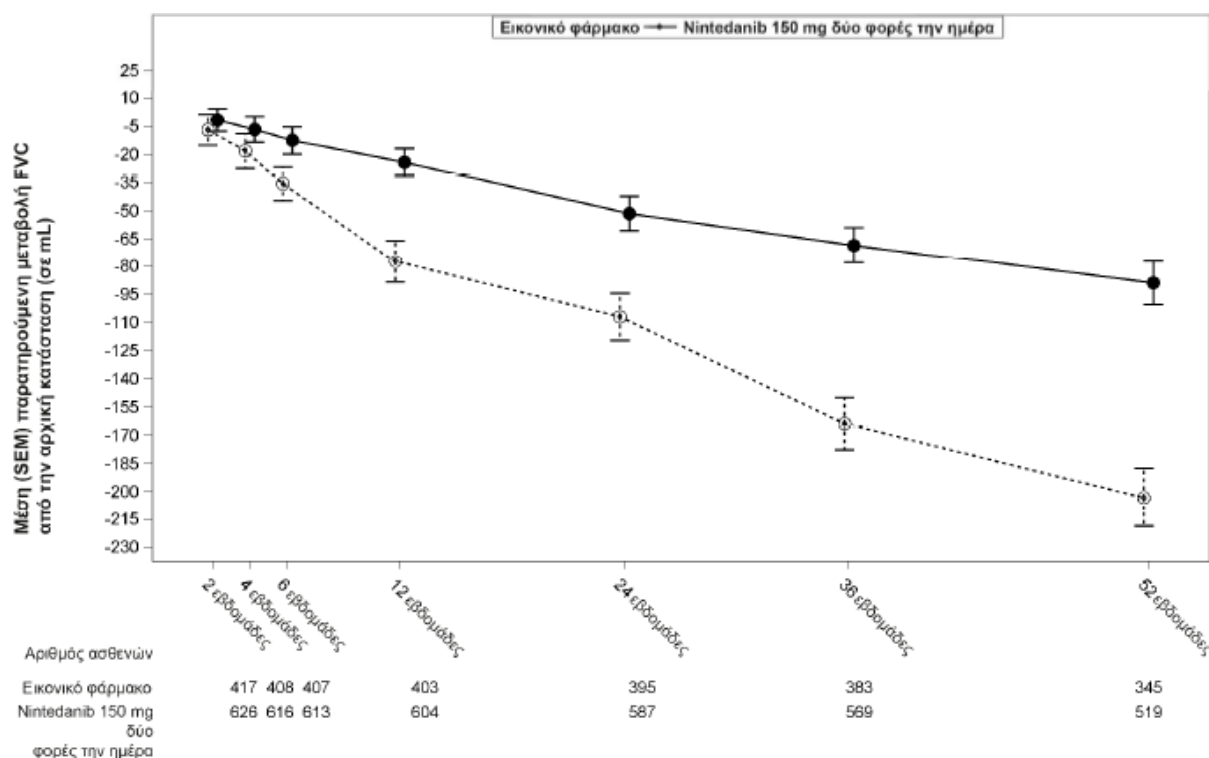
¹ Υπολογιζόμενη με βάση ένα μοντέλο τυχαίου συντελεστή παλινδρόμησης (random coefficient regression model).

CI: διάστημα εμπιστοσύνης.

Σε μία ανάλυση ευαισθησίας με την παραδοχή ότι σε ασθενείς με απουσία δεδομένων την εβδομάδα 52 η έκπτωση της FVC μετά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή θα ήταν η ίδια με όλων των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η προσαρμοσθείσα διαφορά στον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης μεταξύ της νιντεδανίμπης και του εικονικού φαρμάκου ήταν 113,9 mL/έτος (95% CI 69,2, 158,5) στην INPULSIS-1 και 83,3 mL/έτος (95% CI 37,6, 129,0) στην INPULSIS-2.

Βλ. Εικόνα 1 για την πορεία της μεταβολής από την αρχική τιμή κατά τη διάρκεια του χρόνου σε αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας, με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS-1 και INPULSIS-2.

Εικόνα 1: Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (mL) κατά τη διάρκεια του χρόνου, μελέτες INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά



bid = δύο φορές την ημέρα

Ανάλυση ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC

Σε αμφότερες τις μελέτες INPULSIS, το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC, που ορίζονται ως οι ασθενείς με απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % όχι μεγαλύτερη από 5% (ένας συδός ενδεικτικός του αυξανόμενου κινδύνου θνησιμότητας στην IPF), ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της νιντεδανίμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε αναλύσεις με χρήση ενός συντηρητικού ουδού 10%. Βλ. Πίνακα 4 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 4: Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC σε 52 εβδομάδες στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	204	309	219	329	423	638
Ουδός 5%						
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου						
Λόγος πιθανοτήτων		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p-τιμή ²		0,0010		0,0011		<0,0001
Ουδός 10%						
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου						
Λόγος πιθανοτήτων		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-τιμή ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Ανταποκρινόμενοι ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς απόλυτη έκπτωση μεγαλύτερη από 5% ή 10% στην προβλεπόμενη FVC %, ανάλογα με τον ουδό και με μια αξιολόγηση της FVC σε 52 εβδομάδες.

² Με βάση μια λογιστική παλινδρόμηση.

Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (≥ 10% απόλυτη έκπτωση της προβλεπόμενης FVC % ή θάνατος)

Σε αμφοτέρες τις μελέτες INPULSIS, ο κίνδυνος εξέλιξης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας της νιντετανίμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,60, δείχνοντας μία μείωση κατά 40% στον κίνδυνο εξέλιξης για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας της νιντετανίμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 5: Συχνότητα των ασθενών με ≥ 10% απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % ή το θάνατο σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα - ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309	219	329	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου ¹						
p-τιμή ²		0,0001		0,0054		<0,0001
Αναλογία		0,53		0,67		0,60

κινδύνο v^3						
95% CI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

¹ Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).

² Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

³ Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS, οι αρχικές βαθμολογίες SGRQ ήταν 39,51 στην ομάδα της νιντετανίμπης και 39,58 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η υπολογιζόμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 στη συνολική βαθμολογία SGRQ ήταν μικρότερη στην ομάδα της νιντετανίμπης (3,53) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,96), με μία διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23, $p=0,0923$).

Συνολικά, η επίδραση της νιντετανίμπης στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, όπως μετρείται με τη συνολική βαθμολογία SGRQ, είναι μέτρια, υποδηλώνοντας μικρότερη επιδείνωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS, ένας αριθμητικά χαμηλότερος κίνδυνος για την πρώτη οξεία παρόξυνση παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν νιντετανίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βλ. Πίνακα 6 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 6: Ανάλυση της συχνότητας των ασθενών με οξείες παροξύνσεις της IPF σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την πρώτη παρόξυνση με βάση τα αναφερόμενα από τον ερευνητή συμβάντα στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα - ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309	219	329	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου ¹						
p-τιμή ²		0,6728		0,0050		0,0823
Αναλογία κινδύνο v^3		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

¹ Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).

² Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

³ Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Σε μία προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας, η συχνότητα των ασθενών με τουλάχιστον 1 επιβεβαιωμένη παρόξυνση που εμφανίστηκε εντός 52 εβδομάδων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της νιντετανίμπης (1,9% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,7% των ασθενών). Η ανάλυση του χρόνου έως την εμφάνιση συμβάντος (time to event analysis) των

επιβεβαιωμένων παροξύνσεων με τη χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων έδειξε αναλογία κινδύνου (HR) 0,32 (95% CI 0,16, 0,65, p=0,0010).

Ανάλυση επιβίωσης

Στην προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων επιβίωσης στις μελέτες INPULSIS, η συνολική θνησιμότητα σε 52 εβδομάδες ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της νιντεδανίμπης (5,5%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (7,8%). Η ανάλυση του χρόνου έως τον θάνατο κατέληξε σε μία αναλογία κινδύνου (HR) 0,70 (95% CI 0,43, 1,12, p=0,1399). Τα αποτελέσματα όλων των τελικών σημείων επιβίωσης (όπως η θνησιμότητα υπό θεραπεία και η θνησιμότητα από το αναπνευστικό) έδειξαν μία σταθερή αριθμητική διαφορά, ευνοϊκή για τη νιντεδανίμπη.

Πίνακας 7: Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε 52 εβδομάδες στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα - ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309	219	329	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου ¹						
p-τιμή ²		0,2880		0,2995		0,1399
Αναλογία κινδύνου ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

¹ Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).

² Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

³ Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Μακροχρόνια θεραπεία με νιντεδανίμπη σε ασθενείς με IPF (INPULSIS-ON)

Μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης της νιντεδανίμπης συμπεριέλαβε 734 ασθενείς με IPF. Ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 52 εβδομάδων σε μια μελέτη INPULSIS έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη ανοικτής επισήμανσης στη μελέτη επέκτασης INPULSIS-ON. Ο διάμεσος χρόνος έκθεσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη και στις δύο μελέτες INPULSIS και INPULSIS-ON ήταν 44,7 μήνες (εύρος 11,9 – 68,3). Τα διερευνητικά τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης της FVC σε διάστημα 192 εβδομάδων, ο οποίος ήταν -135,1 (5,8) mL/έτος σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και ήταν σύμφωνος με τον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης της FVC σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη στις μελέτες INPULSIS φάσης III (-113,6 mL ανά έτος). Το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων της νιντεδανίμπης στην INPULSIS-ON ήταν σύμφωνο με εκείνο στις μελέτες INPULSIS φάσης III.

Ασθενείς με IPF με προχωρημένη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας (INSTAGE)

Η INSTAGE ήταν μια πολυκεντρική, πολυεθνική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων κλινική μελέτη σε ασθενείς με IPF με προχωρημένη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας (DLCO ≤ 35% της προβλεπόμενης) για 24 εβδομάδες. 136 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη ως μονοθεραπεία. Το αποτέλεσμα του κύριου τελικού σημείου έδειξε μείωση της συνολικής βαθμολογίας στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) κατά -0,77 μονάδες την εβδομάδα 12, με βάση την προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή. Μια *post hoc* σύγκριση κατέδειξε ότι η έκπτωση της FVC σε αυτούς τους ασθενείς ήταν σε συμφωνία με

την έκπτωση της FVC σε ασθενείς με λιγότερο προχωρημένη νόσο και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμη στις μελέτες INPULSIS φάσης III.

Το προφίλ ασφάλειας και ανοχής της νιντεδανίμης σε ασθενείς με IPF με προχωρημένη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας ήταν σε συμφωνία με εκείνο που παρατηρήθηκε στις μελέτες INPULSIS φάσης III.

Επιπρόσθετα δεδομένα από τη μελέτη INJOURNEY φάσης IV με νιντεδανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα και προσθήκη πιρφενιδόνης

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νιντεδανίμη και πιρφενιδόνη έχει διερευνηθεί σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη διερεύνησης ανοικτής επισήμανσης της νιντεδανίμης 150 mg δύο φορές την ημέρα με προσθήκη πιρφενιδόνης (τιτλοποιημένης σε 801 mg τρεις φορές την ημέρα) σε σύγκριση με νιντεδανίμη μόνο 150 mg δύο φορές την ημέρα σε 105 τυχαιοποιημένους ασθενείς για 12 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού από την έναρξη έως την εβδομάδα 12. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού ήταν συχνά και σε συνάρτηση με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας του κάθε φαρμάκου. Διάρροια, ναυτία και έμετος ήταν τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πιρφενιδόνη επιπρόσθετα στη νιντεδανίμη έναντι λήψης θεραπείας μόνο με νιντεδανίμη, αντίστοιχα.

Η μέση (SE) απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην FVC κατά την εβδομάδα 12 ήταν -13,3 (17,4) mL σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμη με επιπρόσθετη πιρφενιδόνη (n=48) συγκριτικά με -40,9 (31,4) mL σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με νιντεδανίμη (n=44).

Άλλες χρόνιες ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) με προοδευτικό φαινότυπο

Η κλινική αποτελεσματικότητα του νιντεδανίμη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (INBUILD). Ασθενείς με IPF δεν είχαν συμπεριληφθεί. Ασθενείς με κλινική διάγνωση χρόνιας ινωτικής ILD εντάχθηκαν εάν είχαν σημαντική ίνωση (ινωτικά στοιχεία πάνω από 10%) στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) και παρουσίαζαν κλινικά σημεία εξέλιξης (που ορίζονταν ως έκπτωση της FVC $\geq 10\%$, έκπτωση της FVC $\geq 5\%$ και $< 10\%$ με επιδεινούμενα συμπτώματα ή απεικονιστικά στοιχεία, ή επιδεινούμενα συμπτώματα και επιδεινούμενα απεικονιστικά στοιχεία, όλα εντός 24 μηνών πριν από τον προκαταρκτικό έλεγχο). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν FVC μεγαλύτερη ή ίση με 45% της προβλεπόμενης και DLCO από 30% έως κάτω από 80% της προβλεπόμενης. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου παρά την αντιμετώπιση που θεωρούνταν με βάση την κλινική πρακτική κατάλληλη για την ILD του ασθενούς.

Ένα σύνολο 663 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε νιντεδανίμη 150 mg bid είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες. Η διάμεση έκθεση στη νιντεδανίμη κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης ήταν 17,4 μήνες και η μέση έκθεση στη νιντεδανίμη κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης ήταν 15,6 μήνες. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει του ινωτικού προτύπου στην HRCT, όπως αυτό εκτιμήθηκε από κεντρική επιτροπή. Τυχαιοποιήθηκαν 412 ασθενείς με HRCT με ινωτικό πρότυπο ομοιάζον με συνήθη διάμεση πνευμονία (UIP) και 251 ασθενείς με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT. Στη μελέτη αυτή, υπήρξαν 2 συμπρωτεύοντες πληθυσμοί που καθορίστηκαν για τις αναλύσεις: όλοι οι ασθενείς (ο συνολικός πληθυσμός) και οι ασθενείς με HRCT με ομοιάζον με UIP ινωτικό πρότυπο. Οι ασθενείς με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT αντιπροσώπευαν τον «συμπληρωματικό» πληθυσμό.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) (σε mL) σε διάστημα 52 εβδομάδων. Τα κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία του King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) κατά την εβδομάδα 52, ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της ILD ή τον θάνατο σε 52 εβδομάδες, και ο χρόνος έως τον θάνατο σε 52 εβδομάδες.

Οι ασθενείς είχαν μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελάχ.-μέγ.]) ηλικία 65,8 (9,8, 27-87) έτη και μέση FVC 69,0% της προβλεπόμενης (15,6, 42-137). Οι υποκείμενες κλινικές διαγνώσεις ILD κατά ομάδες που αντιπροσώπευονταν στη μελέτη, ήταν πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας (26,1%), αυτοάνοσες

ILDs (25,6%), ιδιοπαθής μη ειδική διάμεση πνευμονία (18,9%), αταξινόμητη ιδιοπαθής διάμεση πνευμονία (17,2%) και άλλες ILDs (12,2%).

Η μελέτη INBUILD δεν ήταν σχεδιασμένη ούτε είχε τη στατιστική ισχύ για να παρέχει δεδομένα οφέλους της νιντεδανίμπης σε ειδικές υποομάδες με βάση τη διάγνωση. Τα αποτελέσματα ήταν σταθερά στις υποομάδες με βάση τη διάγνωση της ILD. Η εμπειρία με τη νιντεδανίμπη σε πολύ σπάνιες ILDs με εξελικτική πνευμονική ίνωση είναι περιορισμένη.

Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC

Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (σε mL) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 107,0 mL σε ασθενείς που λάμβαναν νιντεδανίμπη συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 8), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετικό αποτέλεσμα της θεραπείας 57,0%.

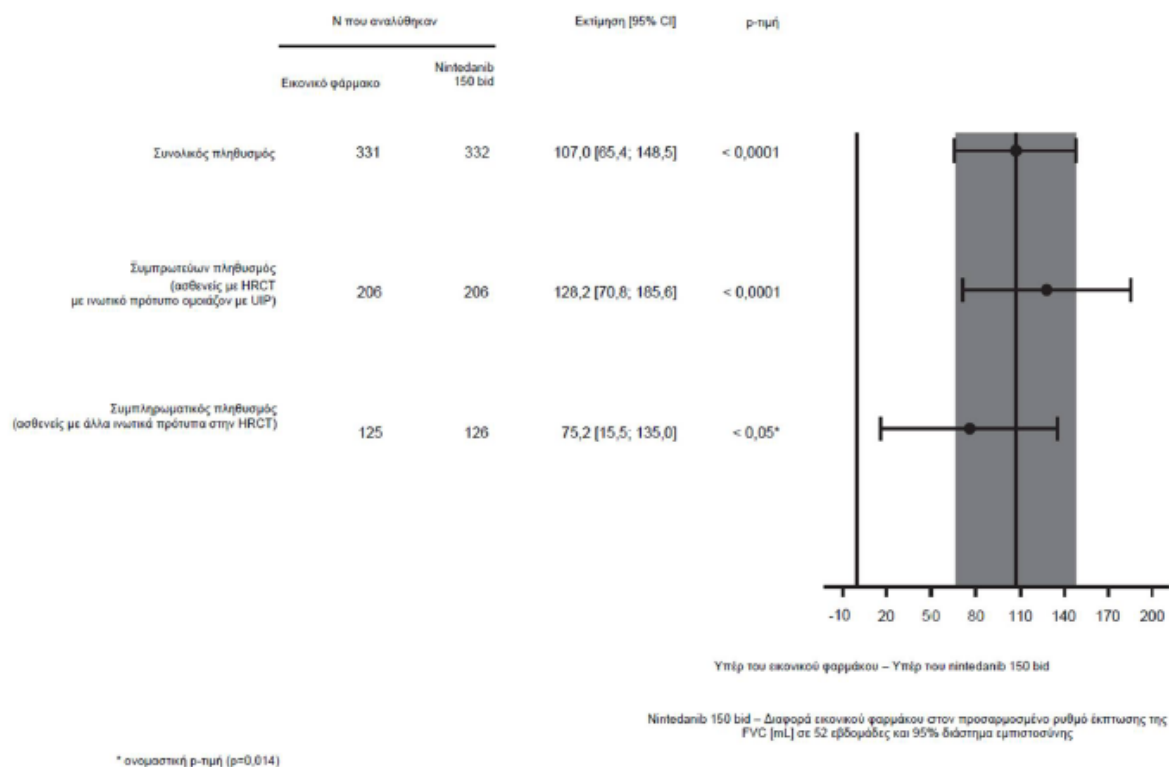
Πίνακας 8: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (mL) σε διάστημα 52 εβδομάδων

	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	331	332
Ρυθμός ¹ (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ¹		107,0
95% CI		(65,4, 148,5)
τιμή p		<0,0001

¹Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, πρότυπο στην HRCT, σταθερές συνεχείς επιδράσεις του χρόνου, αρχική FVC [mL] και συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στον συμπρωτεύοντα πληθυσμό ασθενών με HRCT με ινωτικό πρότυπο ομοιάζον με UIP. Η δράση της θεραπείας ήταν αντίστοιχη και στον συμπληρωματικό πληθυσμό ασθενών με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT (τιμή p αλληλεπίδρασης 0,2268) (Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Γράφημα Forest Plot του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC (mL) σε διάστημα 52 εβδομάδων στους πληθυσμούς ασθενών

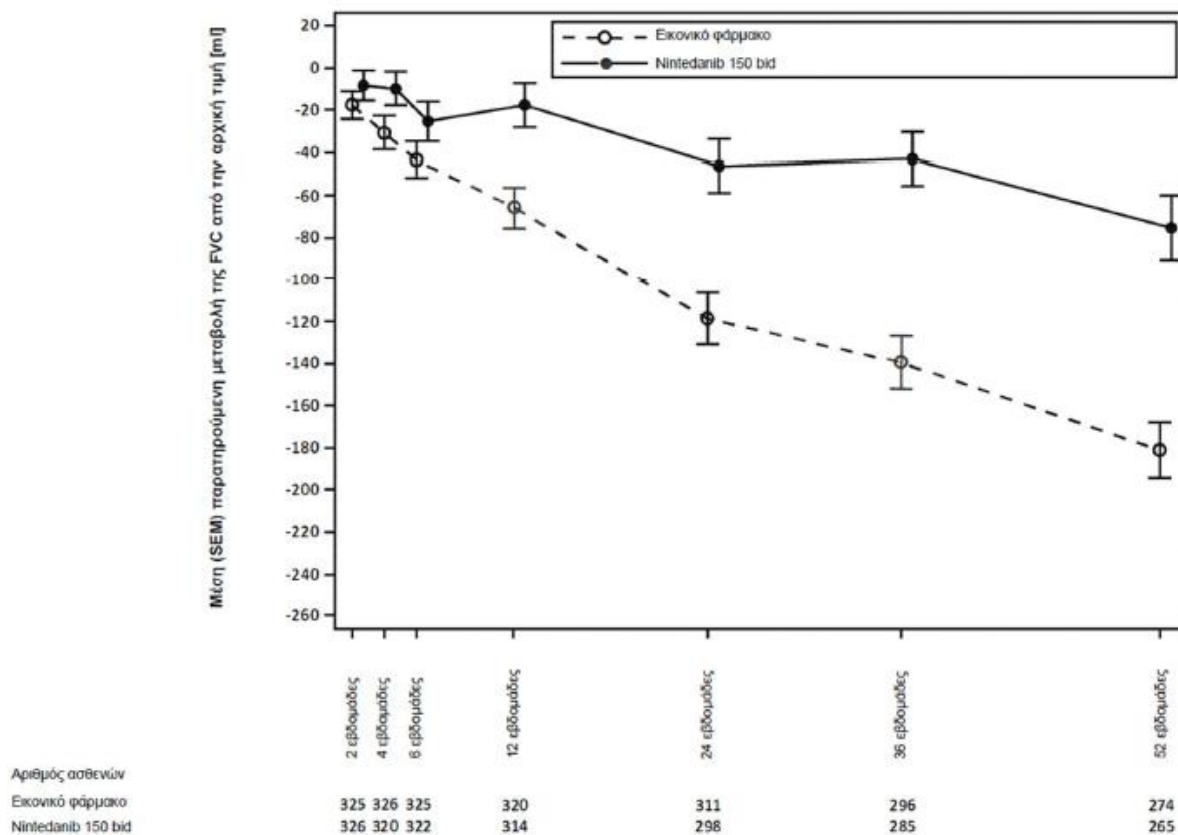


bid = δύο φορές την ημέρα

Τα αποτελέσματα της επίδρασης της νιντετανίμπης στη μείωση του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC επιβεβαιώθηκαν από όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας και αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις προκαθορισμένες υποομάδες αποτελεσματικότητας: φύλο, ηλικιακή ομάδα, φυλή, αρχική FVC % της προβλεπόμενης και αρχική υποκείμενη κλινική διάγνωση ILD κατά ομάδες.

Η Εικόνα 3 παρουσιάζει την εξέλιξη της μεταβολής στην FVC από την αρχική τιμή στην πάροδο του χρόνου στις ομάδες θεραπείας.

Εικόνα 3: Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (mL) σε διάστημα 52 εβδομάδων



bid = δύο φορές την ημέρα

Επιπλέον, ευνοϊκές επιδράσεις της νιντετανίμπης παρατηρήθηκαν στην προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην FVC % της προβλεπόμενης την εβδομάδα 52. Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 στην FVC % της προβλεπόμενης ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της νιντετανίμπης (-2,62%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (-5,86%). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 3,24 (95% CI: 2,09, 4,40, ονομαστική τιμή $p < 0,0001$).

Ανάλυση ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC

Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι ασθενείς με σχετική έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης όχι μεγαλύτερη από 5%, ήταν υψηλότερο στην ομάδα της νιντετανίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις αναλύσεις με τη χρήση του ορίου του 10% (Πίνακας 9).

Πίνακας 9: Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC σε 52 εβδομάδες στην INBUILD

	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	331	332
Όριο 5%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		

	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Λόγος πιθανοτήτων ²		2,01
95 % CI		(1,46, 2,76)
Ονομαστική τιμή p		<0,0001
Όριο 10%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων ²		1,42
95% CI		(1,04, 1,94)
Ονομαστική τιμή p		0,0268

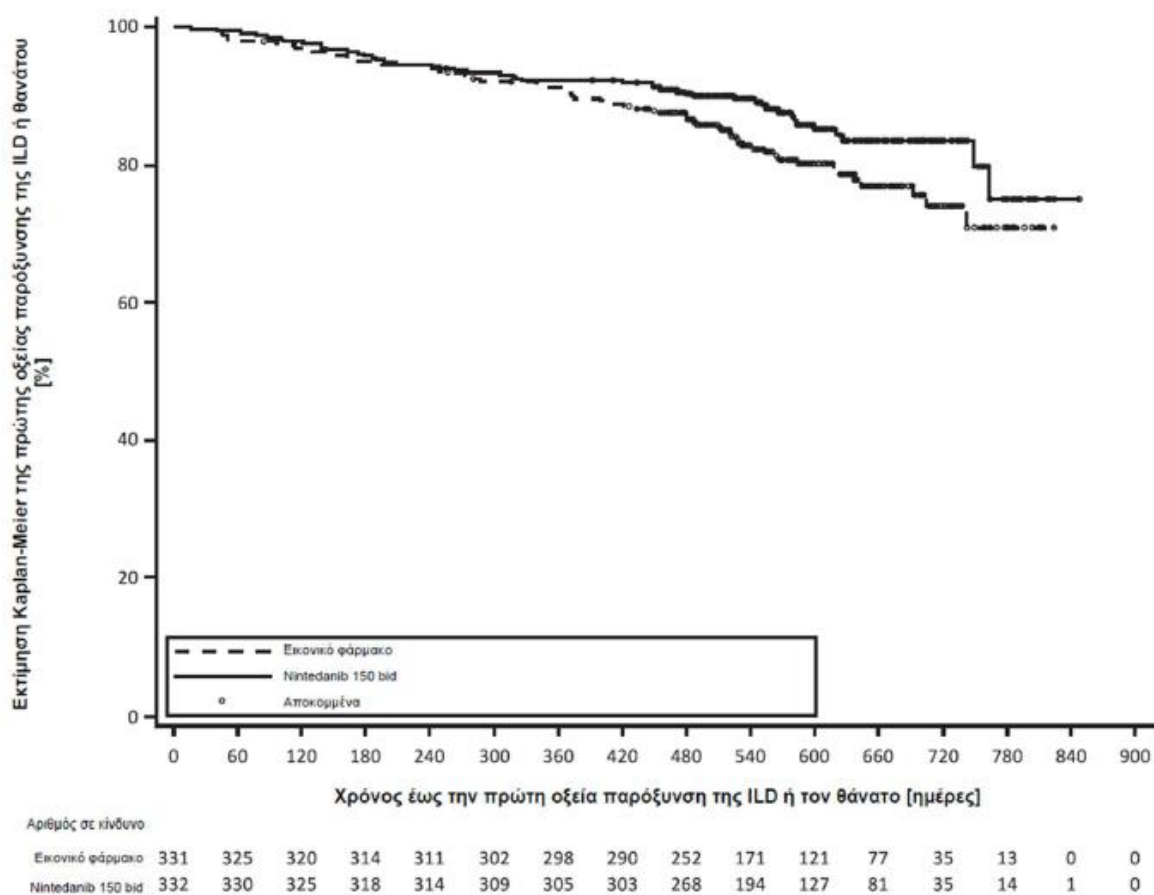
¹Ανταποκριθέντες ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς σχετική έκπτωση μεγαλύτερη από 5% ή μεγαλύτερη από 10% στην FVC % της προβλεπόμενης, ανάλογα με το όριο και με εκτίμηση της FVC στις 52 εβδομάδες (οι ασθενείς με έλλειψη δεδομένων την εβδομάδα 52 θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες).

²Με βάση ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με συνεχή συμμεταβλητή αρχικής FVC % της προβλεπόμενης και δυαδική συμμεταβλητή προτύπου HRCT

Χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της ILD ή τον θάνατο

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον ένα συμβάν πρώτης οξείας παρόξυνσης της ILD ή θανάτου ήταν 13,9% στην ομάδα της νιντεδανίμπης και 19,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,67 (95% CI: 0,46, 0,98, ονομαστική τιμή p=0,0387), υποδηλώνοντας μία μείωση κατά 33% στον κίνδυνο πρώτης οξείας παρόξυνσης της ILD ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν νιντεδανίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 4).

Εικόνα 4: Γράφημα Kaplan–Meier του χρόνου έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της ILD ή τον θάνατο καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης



bid = δύο φορές την ημέρα

Ανάλυση επιβίωσης

Ο κίνδυνος θανάτου ήταν χαμηλότερος στην ομάδα της νιντετανίμπης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,78 (95% CI: 0,50, 1,21, ονομαστική τιμή $p=0,2594$), υποδηλώνοντας μία μείωση κατά 22% στον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν νιντετανίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ($\geq 10\%$ απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή τον θάνατο

Στη μελέτη INBUILD, ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου ($\geq 10\%$ απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή θανάτου μειώθηκε στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με νιντετανίμπη. Το ποσοστό των ασθενών με συμβάν ήταν 40,4% στην ομάδα της νιντετανίμπης και 54,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,66 (95% CI: 0,53, 0,83, $p=0,0003$), υποδηλώνοντας μία μείωση κατά 34% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ($\geq 10\%$ απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν νιντετανίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Ποιότητα ζωής

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία K-BILD την εβδομάδα 52 ήταν -0,79 μονάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 0,55 στην ομάδα της νιντετανίμπης. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,34 (95% CI: -0,31, 2,98, ονομαστική τιμή $p=0,1115$).

Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία του τομέα συμπτωμάτων δύσπνοιας του ερωτηματολογίου Living with pulmonary fibrosis (L-PF) την εβδομάδα 52 ήταν 4,28 στην ομάδα της νιντεδανίμπης σε σύγκριση με 7,81 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων υπέρ της νιντεδανίμπης ήταν -3,53 (95% CI: -6,14, -0,92, ονομαστική τιμή p=0,0081). Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία του τομέα συμπτωμάτων βήχα του ερωτηματολογίου L-PF την εβδομάδα 52 ήταν -1,84 στην ομάδα της νιντεδανίμπης σε σύγκριση με 4,25 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων υπέρ της νιντεδανίμπης ήταν -6,09 (95% CI: -9,65, -2,53, ονομαστική τιμή p=0,0008).

Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)

Η κλινική αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμπης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με SSc-ILD σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (SENSCIS). Οι ασθενείς διαγνώστηκαν με SSc-ILD βάσει των κριτηρίων ταξινόμησης για SSc του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας / της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά του Ρευματισμού (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) του 2013 και μία υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακος που είχε διενεργηθεί εντός των προηγούμενων 12 μηνών. Ένα σύνολο 580 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε νιντεδανίμπη 150 mg bid είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες, από τους οποίους 576 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει εντοπισμού αντισωμάτων έναντι της τοποϊσομεράσης (ATA). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρέμειναν στην τυφλοποιημένη θεραπεία της μελέτης για έως 100 εβδομάδες (διάμεση έκθεση στη νιντεδανίμπη 5,4 μήνες, μέση έκθεση στη νιντεδανίμπη 14,5 μήνες).

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC σε 52 εβδομάδες. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52 και η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) την εβδομάδα 52.

Στον συνολικό πληθυσμό, 75,2% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελάχ.-μέγ.]) ηλικία ήταν 54,0 (12,2, 20-79) έτη. Συνολικά, 51,9% των ασθενών είχαν διάχυτη δερματική συστηματική σκλήρυνση (SSc) και 48,1% είχαν περιορισμένη δερματική SSc. Ο μέσος (SD) χρόνος από την πρώτη εκδήλωση ενός συμπτώματος μη Raynaud ήταν 3,49 (1,7) έτη. Κατά την έναρξη, 49,0% των ασθενών λάμβαναν σταθερή θεραπεία με μυκοφαινολάτη (46,5% μυκοφαινολάτη μοφετίλ, 1,9% μυκοφαινολικό νάτριο, 0,5% μυκοφαινολικό οξύ). Το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με ή χωρίς μυκοφαινολάτη κατά την έναρξη ήταν συγκρίσιμο.

Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC

Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (mL) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 41,0 mL σε ασθενείς που λάμβαναν νιντεδανίμπη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 10), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετική αποτελεσματικότητα 43,8%.

Πίνακας 10: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (mL) σε διάστημα 52 εβδομάδων

	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	288	287
Ρυθμός ¹ (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ¹		41,0
95% CI		(2,9, 79,0)
τιμή p		<0,05

¹Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, εντοπισμό ATA, φύλο, σταθερές συνεχείς επιδράσεις του χρόνου, αρχική FVC [mL], ηλικία, ύψος και

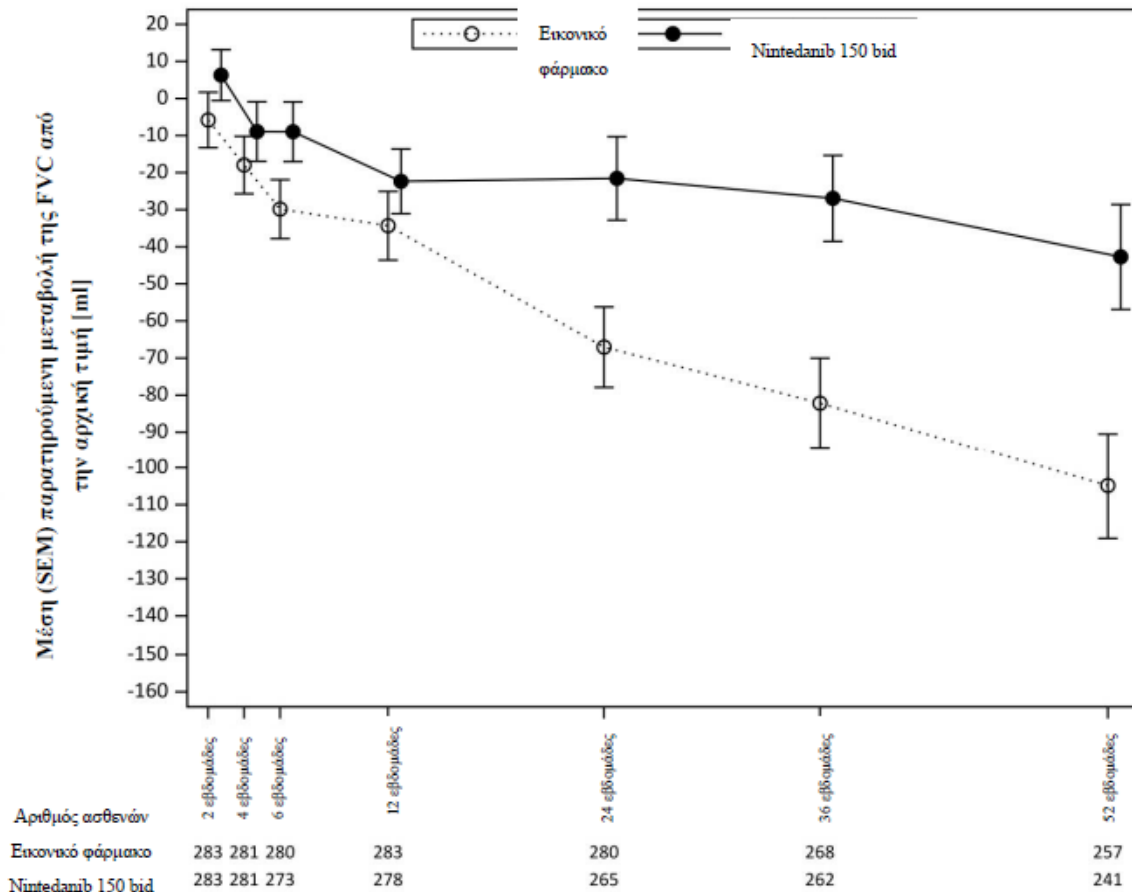
συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου. Η τυχαία επίδραση συμπεριλήφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τομής και τον χρόνο. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας. Η ενδοατομική διακύμανση μοντελοποιήθηκε μέσω ενός πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας συνιστωσών μεταβλητότητας.

Η επίδραση της νιντεδανίμπης στη μείωση του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC ήταν παρόμοια σε όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας και δεν ανιχνεύτηκε ετερογένεια σε προκαθορισμένες υποομάδες (π.χ. κατά ηλικία, φύλο και χρήση μυκοφαινόλατης).

Επιπρόσθετα, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε άλλα τελικά σημεία πνευμονικής λειτουργίας, π.χ. απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή της FVC σε mL την εβδομάδα 52 (Εικόνα 5 και Πίνακας 11) και ρυθμός έκπτωσης της FVC σε % επί της προβλεπόμενης σε διάστημα 52 εβδομάδων (Πίνακας 12), παρέχοντας περαιτέρω επιβεβαίωση της δράσης της νιντεδανίμπης στην επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD. Επιπλέον, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα της νιντεδανίμπης είχαν απόλυτη έκπτωση της FVC > 5% της προβλεπόμενης (20,6% στην ομάδα της νιντεδανίμπης έναντι 28,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, OR=0,65, p=0,0287). Η σχετική έκπτωση της FVC σε mL > 10% ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων (16,7% στην ομάδα της νιντεδανίμπης έναντι 18,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, OR=0,91, p=0,6842). Σε αυτές τις αναλύσεις, οι τιμές FVC που έλειπαν την εβδομάδα 52 υπολογίστηκαν βάσει της χειρότερης τιμής του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μία διερευνητική ανάλυση δεδομένων έως 100 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια θεραπείας στη SENSICIS) έδειξε ότι η δράση της νιντεδανίμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ως προς την επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD παρέμεινε και πέρα από τις 52 εβδομάδες.

Εικόνα 5: Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (mL) σε διάστημα 52 εβδομάδων



bid = δύο φορές την ημέρα

Πίνακας 11: Απόλυτη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (mL) την εβδομάδα 52

	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	288	288
Μέση (SD) τιμή στην αρχική κατάσταση	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Μέση ¹ (SE) μεταβολή από την αρχική κατάσταση την εβδομάδα 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Μέση τιμή ¹		46,4
95% CI		(8,1, 84,7)
τιμή p		<0,05

¹ Με βάση το Μικτό Μοντέλο για Επαναλαμβανόμενες Μετρήσεις (MMRM), με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις εντοπισμού ΑΤΑ, επίσκεψης, αλληλεπίδρασης θεραπείας-επίσκεψης, αλληλεπίδρασης αρχικής κατάστασης-επίσκεψης, ηλικίας, φύλου και ύψους. Η επίσκεψη ήταν η επαναλαμβανόμενη μέτρηση. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα διασπορών-συνδιασπορών. Η προσαρμοσμένη μέση τιμή βασίστηκε σε όλους τους αναλυόμενους ασθενείς στο μοντέλο (όχι μόνο ασθενείς με αρχική τιμή και μέτρηση την εβδομάδα 52).

Πίνακας 12: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (% της προβλεπόμενης) σε διάστημα 52 εβδομάδων

	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	288	287
Ρυθμός ¹ (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ¹		1,15
95% CI		(0,09, 2,21)
τιμή p		<0,05

¹ Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, εντοπισμός ΑΤΑ, σταθερές συνεχείς επιδράσεις του χρόνου, αρχικής FVC [% προβλ.] και συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου. Η τυχαία επίδραση συμπεριλήφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τομής και τον χρόνο. Τα σφάλματα εντός του ασθενή μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα διασπορών-συνδιασπορών. Η ενδοατομική διακύμανση μοντελοποιήθηκε μέσω ενός πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας συνιστωσών μεταβλητότητας.

Μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52

Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία mRSS την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας της νιντετανίμπης (-2,17 (95% CI -2,69, -1,65)) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (-1,96 (95% CI -2,48, -1,45)). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -0,21 (95% CI -0,94, 0,53· p = 0,5785).

Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του St. George (SGRO) την εβδομάδα 52

Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRO την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας της νιντετανίμπης (0,81 (95% CI -0,92, 2,55)) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (-0,88 (95% CI -2,58, 0,82)). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,69 (95% CI -0,73, 4,12· p=0,1711).

Ανάλυση επιβίωσης

Η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας της νιντεδανίμπης (N=10, 3,5%) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (N=9, 3,1%). Από την ανάλυση του χρόνου έως τον θάνατο κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης προέκυψε HR 1,16 (95% CI 0,47, 2,84· p = 0,7535).

Διάστημα QT

Σε μία ειδική μελέτη σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνο, οι μετρήσεις QT/QTc καταγράφηκαν και έδειξαν ότι μία εφάπαξ από του στόματος δόση 200 mg νιντεδανίμπη, καθώς και πολλαπλές από του στόματος δόσεις 200 mg νιντεδανίμπης που χορηγήθηκαν δύο φορές την ημέρα για 15 ημέρες δεν παρέτειναν το διάστημα QTcF.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) σε παιδιά και εφήβους

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμπης σε παιδιά και εφήβους από 6 έως 17 ετών με κλινικά σημαντικές ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) αξιολογήθηκε σε μία διερευνητική τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (InPedILD 1199.337) (βλ. παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη InPedILD εντάχθηκαν παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών με κλινικά σημαντική ινωτική ILD και FVC τουλάχιστον 25% της προβλεπόμενης. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από ινωτική ILD με βάση ενδείξεις ίνωσης σε δύο HRCT (με μία HRCT που διενεργήθηκε εντός των προηγούμενων 12 μηνών) ή ενδείξεις ίνωσης σε βιοψία πνεύμονα και μία HRCT που διενεργήθηκε εντός των προηγούμενων 12 μηνών.

Ως κλινικά σημαντική νόσος ορίστηκε βαθμολογία Fan ≥ 3 ή τεκμηριωμένες ενδείξεις κλινικής εξέλιξης σε οποιοδήποτε χρονικό πλαίσιο. Οι ενδείξεις κλινικής εξέλιξης βασιζόνταν σε σχετική έκπτωση της FVC $\geq 10\%$ της προβλεπόμενης, σχετική έκπτωση της FVC 5-10% της προβλεπόμενης με επιδεινούμενα συμπτώματα, επιδεινούμενη ίνωση στην HRCT ή άλλες ενδείξεις κλινικής επιδείνωσης που αποδίδονται σε προοδευτικά εξελισσόμενη πνευμονική ίνωση (π.χ. αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο, μειωμένη ικανότητα διάχυσης) αν και αυτό δεν αποτελούσε προϋπόθεση για την ένταξη των ασθενών με βαθμολογία Fan ≥ 3 .

Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε νιντεδανίμπη δύο φορές την ημέρα (δόσεις προσαρμοσμένες στο βάρος, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης καψακίου των 25 mg) είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενο από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με νιντεδανίμπη μεταβλητής διάρκειας. Η χρήση καθιερωμένης φροντίδας, όπως έκρινε ότι ήταν κλινικά ενδεδειγμένη ο θέρापων ιατρός, επιτρεπόταν.

Συνολικά, τυχαίοποιήθηκαν 39 ασθενείς (61,5% κορίτσια), (6-11 ετών: 12 ασθενείς, 12-17 ετών: 27 ασθενείς). Η μέση [τυπική απόκλιση (SD)] ηλικία ήταν 12,6 (3,3) έτη.

Το μέσο (SD) βάρος ήταν 42,2 kg (17,8 kg): 6-11 ετών: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 ετών: 49,1 kg (16,0 kg). Στη μελέτη 1199-0337 εντάχθηκαν ασθενείς με ευρύ φάσμα νόσων. Οι πιο συχνές μεμονωμένες υποκείμενες διαγνώσεις ILD ήταν «ανεπάρκεια επιφανειοδραστικών πρωτεϊνών» (νιντεδανίμπη: 26,9%, εικονικό φάρμακο: 38,5%), «συστηματική σκλήρυνση» (νιντεδανίμπη: 15,4%, εικονικό φάρμακο: 23,1%), και «πνευμονίτιδα προκαλούμενη από τοξικές ουσίες/ακτινοβολία/φάρμακα» (νιντεδανίμπη: 11,5%, εικονικό φάρμακο 7,7%). Χρόνια πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς (νιντεδανίμπη: 7,7%). Οι υπόλοιπες υποκείμενες διαγνώσεις ILD που αναφέρθηκαν για έναν ασθενή η καθεμία, ήταν ίνωση μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT), νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, δερματομυοσίτιδα (DM), αποφολιωτική διάμεση πνευμονίτιδα, γρίπη H1N1, ασαφής (χρόνια διάχυτη πνευμονική νόσος), σύνδρομο Copra, μετάλλαξη γονιδίου Copra, μη διαφοροποιημένη νόσος του συνδετικού ιστού, μεταλοιμώδης αποφρακτική βρογχιολίτιδα, απροσδιόριστη ILD, ιδιοπαθής και σχετιζόμενη με τη STING αγγειοπάθεια.

Σε όλους τους ασθενείς αναφέρθηκε τουλάχιστον 1 συγχορηγούμενη θεραπεία κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου. Η χρήση συγχορηγούμενων θεραπειών (κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια

της θεραπείας και μετά τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης) για την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και των ανοσοτροποποιητικών, επιτρεπτόταν.

Τα αποτελέσματα των κύριων τελικών σημείων ήταν:

- Η έκθεση στη νιντεδανίμη που περιγράφεται ως $AUC_{\tau,ss}$ με βάση τη δειγματοληψία σε σταθερή κατάσταση ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια στα παιδιά και τους εφήβους και συγκρίσιμη με την $AUC_{\tau,ss}$ που παρατηρείται στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2).
- Το ποσοστό των ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά την εβδομάδα 24 ήταν 84,6% στην ομάδα της νιντεδανίμης (6-11 ετών: 75,0%, 12-17 ετών: 88,9%) και 84,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (6-11 ετών: 100%, 12-17 ετών: 77,8%).

Δεν υπήρχε πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στη μελέτη.

Το δευτερεύον τελικό σημείο για την πνευμονική λειτουργία ήταν η μεταβολή στη βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) % της προβλεπόμενης από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 24 και την εβδομάδα 52. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 24 στην FVC % της προβλεπόμενης ήταν 0,31 (95% CI -2,36, 2,98) στην ομάδα της νιντεδανίμης, και -0,89 (95% CI -4,61, 2,82) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με προσαρμοσμένη μέση (95% CI) διαφορά στην FVC % της προβλεπόμενης 1,21 (95% CI -3,40, 5,81) υπέρ της νιντεδανίμης. Κατά την εβδομάδα 52, η προσαρμοσμένη μέση τιμή της διαφοράς στη μεταβολή από την αρχική τιμή στην FVC % της προβλεπόμενης μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,77 (95% CI -4,70, 8,25).

Για το τελικό σημείο της FVC % της προβλεπόμενης και έναν αριθμό άλλων διερευνητικών τελικών σημείων αποτελεσματικότητας, παρατηρήθηκε υψηλή μεταβλητότητα στην ανταπόκριση στη θεραπεία με νιντεδανίμη μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ασφάλειας περιλάμβαναν:

- Ποσοστό ασθενών με παθολογικά ευρήματα της επιφυσιακής αυξητικής πλάκας που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το οποίο ήταν παρόμοιο σε όλες τις ομάδες θεραπείας κατά την εβδομάδα 24 (7,7% και στις δύο ομάδες θεραπείας). Έως την εβδομάδα 52, το ποσοστό των ασθενών με παθολογικά ευρήματα ήταν νιντεδανίμη/νιντεδανίμη: 11,5% και εικονικό φάρμακο/νιντεδανίμη: 15,4%.
- Ποσοστό ασθενών με παθολογικά ευρήματα οδοντιατρικής εξέτασης ή απεικόνισης που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το οποίο ήταν 46,2% στην ομάδα της νιντεδανίμης και 38,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έως την εβδομάδα 24. Έως την εβδομάδα 52, το ποσοστό των ασθενών με παθολογικά ευρήματα ήταν νιντεδανίμη/νιντεδανίμη: 50,0% και εικονικό φάρμακο/νιντεδανίμη: 46,2%.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη νιντεδανίμη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην IPF (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη νιντεδανίμη στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας κάτω των 6 ετών στις ινωτικές ILDs (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η νιντεδανίμη έφτασε τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 2-4 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση ως καψάκιο μαλακής ζελατίνης κάτω από συνθήκες σίτισης (εύρος 0,5-8 ώρες). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 100 mg ήταν 4,69% (90% CI: 3.615-6.078) σε υγιείς εθελοντές. Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα μειώνονται από επιδράσεις των μεταφορέων και σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η έκθεση στη νιντεδανίμη αυξήθηκε αναλογικά προς τη δόση στο εύρος δόσης 50-450 mg μία φορά την ημέρα και 150-300 mg δύο φορές την ημέρα. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός μίας εβδομάδας χορήγησης το αργότερο.

Μετά από την πρόσληψη τροφής, η έκθεση στη νιντεδανίμπη αυξήθηκε κατά 20% περίπου σε σύγκριση με τη χορήγηση σε συνθήκες νηστείας (CI: 95,3-152,5%) και υπήρξε καθυστέρηση της απορρόφησης (διάμεση t_{max} σε νηστεία: 2,00 ώρες, σε σίτιση: 3,98 ώρες).

Σε μία μελέτη *in vitro*, η ανάμειξη των καψακίων νιντεδανίμπης με μικρή ποσότητα πουρέ μήλου ή κρέμας σοκολάτας για έως 15 λεπτά δεν είχε κανέναν αντίκτυπο στη φαρμακευτική ποιότητα. Διόγκωση και παραμόρφωση των καψακίων λόγω της απορρόφησης νερού από το κέλυφος των καψακίων ζελατίνης παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης στη μαλακή τροφή. Ως εκ τούτου, η λήψη των καψακίων με μαλακή τροφή δεν αναμένεται να μεταβάλει την κλινική επίδραση όταν λαμβάνονται αμέσως.

Κατανομή

Η νιντεδανίμπη ακολουθεί τουλάχιστον διφασική κινητική κατανομή. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, παρατηρήθηκε υψηλός όγκος κατανομής (V_{ss} : 1.050 L, 45,0% gCV).

Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση της νιντεδανίμπης στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν υψηλή, με κλάσμα δέσμευσης 97,8%. Η αλβουμίνη του ορού θεωρείται ως η μείζων πρωτεΐνη δέσμευσης. Η νιντεδανίμπη κατανέμεται κατά κύριο λόγο στο πλάσμα με αναλογία αίματος προς πλάσμα 0,869.

Βιομετασχηματισμός

Η κύρια μεταβολική αντίδραση για τη νιντεδανίμπη είναι η υδρολυτική διάσπαση από εστεράσες που οδηγεί στο τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202. Το BIBF 1202 υφίσταται κατόπιν γλυκουρονίδωση από ένζυμα της ουριδινό-5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT), δηλ. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 και UGT 1A10 σε BIBF 1202 γλυκουρονίδιο.

Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής της νιντεδανίμπης αποτελείται από οδούς CYP, με το CYP 3A4 να είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει. Ο μείζων εξαρτώμενος από το CYP μεταβολίτης δεν ήταν δυνατόν να ανιχνευτεί στο πλάσμα στη μελέτη ADME στον άνθρωπο. *In vitro*, ο εξαρτώμενος από το CYP μεταβολισμός ευθύνεται για περίπου το 5% σε σύγκριση με περίπου 25% της διάσπασης του εστέρα. Κανένα εκ των νιντεδανίμπη, BIBF 1202 και BIBF 1202 γλυκουρονίδιο δεν ανέστειλαν ούτε προκάλεσαν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μεταξύ της νιντεδανίμπης και των υποστρωμάτων του CYP, των αναστολέων του CYP ή των επαγωγέων του CYP δεν αναμένονται.

Αποβολή

Η ολική κάθαρση πλάσματος μετά την ενδοφλέβια έγχυση ήταν υψηλή (CL: 1.390 mL/min, 28,8% gCV). Η απέκκριση από τα ούρα αμετάβλητης δραστικής ουσίας εντός 48 ωρών ήταν περίπου το 0,05% της δόσης (31,5% gCV) μετά την από στόματος χορήγηση και περίπου το 1,4% της δόσης (24,2% gCV) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η νεφρική κάθαρση ήταν 20 mL/min (32,6% gCV). Η κύρια οδός αποβολής της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας μετά την από στόματος χορήγηση [14 C] νιντεδανίμπη ήταν μέσω χολικής απέκκρισης/απέκκρισης με τα κόπρανα (93,4% της δόσης, 2,61% gCV). Η συμβολή της νεφρικής απέκκρισης στην ολική κάθαρση ήταν μικρή (0,649% της δόσης, 26,3% gCV). Η συνολική ανάκτηση θεωρήθηκε πλήρης (περίπου 90 %) εντός 4 ημερών από τη χορήγηση. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της νιντεδανίμπης ήταν μεταξύ 10 και 15 ωρών (gCV % περίπου 50%).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της νιντεδανίμπης μπορεί να θεωρηθεί γραμμική σε σχέση με το χρόνο (δηλ. από τα δεδομένα εφάπαξ δόσης μπορούν να εξαχθούν τα δεδομένα πολλαπλών δόσεων). Η συσσώρευση μετά από πολλαπλή χορήγηση ήταν 1,04 φορές για τη C_{max} και 1,38 φορές για την AUC_t. Οι κατώτερες συγκεντρώσεις της νιντεδανίμπης παρέμειναν σταθερές για πάνω από ένα χρόνο.

Μεταφορά

Η νιντεδανίμπη είναι ένα υπόστρωμα της P-grp. Για το δυναμικό αλληλεπίδρασης της νιντεδανίμπης με αυτόν τον μεταφορέα, βλ. παράγραφο 4.5. Η νιντεδανίμπη καταδείχθηκε ότι δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας των OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ή MRP-2 *in vitro*. Η νιντεδανίμπη

δεν ήταν επίσης υπόστρωμα του BCRP. Μόνο ένα ασθενές δυναμικό αναστολής στους OCT-1, BCRP και P-gp παρατηρήθηκε *in vitro* που θεωρείται μικρής κλινικής σημασίας. Το ίδιο ισχύει για τη νιντετανίμη ως υπόστρωμα του OCT-1.

Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νιντετανίμης ήταν παρόμοιες σε υγιείς εθελοντές, ασθενείς με IPF, ασθενείς με άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο, ασθενείς με SSc-ILD και ασθενείς με καρκίνο. Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK) σε ασθενείς με IPF και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) (N=1.191) και περιγραφικές διερευνήσεις, η έκθεση στη νιντετανίμη δεν επηρεάστηκε από το φύλο (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος), την ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (υπολογισμένη με βάση την κάθαρση κρεατινίνης), την κατανάλωση αλκοόλ ή το γονότυπο της P-gp.

Αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK) έδειξαν μέτριες επιδράσεις στην έκθεση σε νιντετανίμη ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και τη φυλή (βλ. παρακάτω). Με βάση την υψηλή διακύμανση της έκθεσης μεταξύ των ατόμων που παρατηρήθηκε, αυτές οι μέτριες επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικία

Η έκθεση στη νιντετανίμη αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία. Η $AUC_{t,ss}$ μειώθηκε κατά 16% για έναν ασθενή ηλικίας 45 ετών και αυξήθηκε κατά 13% για έναν ασθενή ηλικίας 76 ετών σχετικά με έναν ασθενή με τη διάμεση ηλικία των 62 ετών. Το ηλικιακό εύρος που καλύφθηκε από την ανάλυση ήταν από 29 έως 85 ετών. Περίπου το 5% του πληθυσμού ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών. Με βάση το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK), παρατηρήθηκε μια αύξηση στην έκθεση στη νιντετανίμη περίπου 20-25% σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση την ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων της μελέτης InPedILD (1199.337), η από του στόματος χορήγηση νιντετανίμης σύμφωνα με τον δοσολογικό αλγόριθμο με βάση το βάρος οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς. Οι παρατηρούμενες γεωμετρικές μέσες εκθέσεις $AUC_{t,ss}$ (γεωμετρικός συντελεστής διακύμανσης) ήταν 175 ng/mL·hr (85,1%) και 167 ng/mL·hr (83,6%) σε 10 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών και 23 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, αντίστοιχα.

Σωματικό βάρος

Παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και της έκθεσης στη νιντετανίμη. Η $AUC_{t,ss}$ αυξήθηκε κατά 25% για έναν ασθενή 50 kg (5ο εκατοστημόριο) και μειώθηκε κατά 19% για έναν ασθενή 100 kg (95ο εκατοστημόριο) σχετικά με έναν ασθενή με το διάμεσο βάρος των 71,5 kg.

Φυλή

Η μέση έκθεση του πληθυσμού σε νιντετανίμη ήταν κατά 33-50% υψηλότερη σε Κινέζους, Ταϊβανέζους και Ινδούς ασθενείς και κατά 16% υψηλότερη σε Ιάπωνες ασθενείς ενώ ήταν κατά 16-22% χαμηλότερη σε Κορεάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος). Τα δεδομένα από μαύρους ασθενείς ήταν πολύ περιορισμένα αλλά στο ίδιο εύρος όπως και για τους Καυκάσιους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια ειδική μελέτη εφάπαξ δόσης φάσης I και σε σύγκριση με υγιή άτομα, η έκθεση στη νιντετανίμη βάσει της C_{max} και της AUC ήταν 2,2 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, 90% CI 1,3 – 3,7 για τη C_{max} και 1,2 – 3,8 για την AUC, αντίστοιχα). Σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), η έκθεση ήταν 7,6 φορές υψηλότερη βάσει της C_{max} (90% CI 4,4 – 13,2) και 8,7 φορές υψηλότερη (90% CI 5,7 – 13,1) βάσει της AUC, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

Άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί.

Ταυτόχρονη θεραπεία με πιρφενιδόνη

Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση νιντεδανίμπης με πιρφενιδόνη διερευνήθηκε σε ασθενείς με IPF. Η ομάδα 1 έλαβε μία εφάπαξ δόση 150 mg νιντεδανίμπης πριν και μετά την τιτλοποίηση της δόσης προς τα πάνω στα 801 mg πιρφενιδόνης τρεις φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση (N=20 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Η ομάδα 2 έλαβε θεραπεία σταθερής κατάστασης 801 mg πιρφενιδόνης τρεις φορές την ημέρα και είχε καθορισμό του ΦΚ προφίλ πριν και μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες συγχορηγούμενης θεραπείας με 150 mg νιντεδανίμπης δύο φορές την ημέρα (N=17 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Στην ομάδα 1, οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 93% (57%-151%) και 96% (70%-131%) για C_{max} και AUC_{0-tz} της νιντεδανίμπης, αντίστοιχα (n=12 για ενδοατομική σύγκριση). Στην ομάδα 2, οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% CI) ήταν 97% (86%-110%) και 95% (86%-106%) για $C_{max,ss}$ και $AUC_{\tau,ss}$ της πιρφενιδόνης, αντίστοιχα (n=12 για ενδοατομική σύγκριση). Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, δεν υπάρχουν ενδείξεις σχετικής φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης ως προς τη φαρμακοκινητική μεταξύ της νιντεδανίμπης και της πιρφενιδόνης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη θεραπεία με μοσοσεντάνη

Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση της νιντεδανίμπης με μοσοσεντάνη διερευνήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Τα άτομα έλαβαν μία εφάπαξ δόση 150 mg νιντεδανίμπης πριν και μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 125 mg μοσοσεντάνης δύο φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 103% (86%-124%) και 99% (91%-107%) για C_{max} και AUC_{0-tz} της νιντεδανίμπης, αντίστοιχα (n=13), υποδηλώνοντας ότι η συγχορήγηση νιντεδανίμπης με μοσοσεντάνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της νιντεδανίμπης.

Ταυτόχρονη θεραπεία με από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά

Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, γυναίκες ασθενείς με SSc-ILD έλαβαν μια εφάπαξ δόση συνδυασμού 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 150 μg λεβονοργεστρέλης πριν και μετά τη χορήγηση δόσης 150 mg νιντεδανίμπης δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 117% (108%-127%, C_{max}) και 101% (93% -111%, AUC_{0-tz}) για την αιθινυλοιστραδιόλη και 101% (90%-113%, C_{max}) και 96% (91%-102%, AUC_{0-tz}) για τη λεβονοργεστρέλη, αντίστοιχα (n=15), υποδεικνύοντας ότι η συγχορήγηση νιντεδανίμπης δεν είχε σχετική επίδραση στην έκθεση πλάσματος της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης.

Σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης

Οι αναλύσεις έκθεσης-ανταπόκρισης ασθενών με IPF και άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο έδειξαν ασθενή σχέση μεταξύ της έκθεσης νιντεδανίμπης στο πλάσμα και αυξήσεων της ALT και/ή AST. Η πραγματική χορηγούμενη δόση θα μπορούσε να αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας οποιασδήποτε βαρύτητας, ακόμα και εάν η έκθεση στο πλάσμα ως καθοριστικός παράγοντας κινδύνου δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικολογία

Μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης σε αρουραίους και ποντίκια υποδεικνύουν χαμηλό δυναμικό οξείας τοξικότητας της νιντεδανίμπης. Σε τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν μη αναστρέψιμες μεταβολές της αδαμαντίνης και της οδοντίνης στους διαρκώς αναπτυσσόμενους με ταχείς ρυθμούς κοπήρες, αλλά όχι στους προγομφίους ή τους γομφίους. Επιπλέον, παρατηρήθηκε πάχυνση των επιφυσιακών αυξητικών πλακών κατά τις φάσεις ανάπτυξης των οστών και ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή. Αυτές οι αλλαγές είναι γνωστές από άλλους αναστολείς του VEGFR-2 και μπορούν να θεωρηθούν αποτέλεσμα της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class effects).

Διάρροια και έμετος που συνοδεύονται από μειωμένη κατανάλωση τροφής και απώλεια σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε μη τρωκτικά.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους cynomolgus. Ήπιες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, οι οποίες δεν οφείλονταν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, παρατηρήθηκαν μόνο σε πιθήκους rhesus.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε αρουραίους, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Παρατηρήθηκαν επίσης επιδράσεις στην ανάπτυξη του αξονικού σκελετού και την ανάπτυξη των μεγάλων αρτηριών σε υποθεραπευτικά επίπεδα έκθεσης.

Σε κουνέλια, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με μία έκθεση περίπου 3 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) αλλά αμείψιμες επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του αξονικού σκελετού και της καρδιάς παρατηρήθηκαν ήδη με μια έκθεση χαμηλότερη από αυτήν στη MRHD των 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι επιδράσεις στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη παρατηρήθηκαν με μια έκθεση χαμηλότερη από την MRHD.

Μια μελέτη ανδρικής γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης έως και την εμφύτευση σε αρουραίους δεν αποκάλυψε επιδράσεις στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και την ανδρική γονιμότητα.

Σε αρουραίους, μικρές ποσότητες ραδιοσημασμένης νιντεδανίμπης και/ή των μεταβολιτών του απεκκρίθηκαν στο γάλα ($\leq 0,5\%$ της χορηγούμενης δόσης).

Από τις διεικτικές μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς και αρουραίους, δεν υπήρξε καμία ένδειξη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της νιντεδανίμπης.

Μελέτες γονοτοξικότητας δεν υπέδειξαν μεταλλαξιγόνο δυναμικό για τη νιντεδανίμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας

Λίπος στερεό

Διελαϊκός εστέρας πολυγλυκερόλης-3

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη

Γλυκερόλη

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Ύδωρ κεκαθαρμένο

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Καρμίνη (E 120) (Για τα 100 mg μόνο)

Προπυλενογλυκόλη (E 1520)

Σιμεθικόνη (Για τα 100 mg μόνο)

Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E 172) (Για τα 150 mg μόνο)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

NINTEDANIB/STADA 100 mg καψάκιο μαλακό

30 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες (blister) μιας δόσης από OPA/Al/PVC-Aluminum.

60 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες (blister) μιας δόσης από OPA/Al/PVC-Aluminum.

NINTEDANIB/STADA 150 mg καψάκιο μαλακό

30 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες (blister) μιας δόσης από OPA/Al/PVC-Aluminum.

60 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες (blister) μιας δόσης από OPA/Al/PVC-Aluminum.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Σε περίπτωση επαφής με το περιεχόμενο του καψακίου, τα χέρια πρέπει να πλένονται αμέσως με άφθονο νερό (βλ. παράγραφο 4.2).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

112179/01-10-2024 (100 mg)

112180/01-10-2024 (150 mg)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01-10-2024

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {συμπληρώνεται από την εταιρεία}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{συμπληρώνεται από την εταιρεία}