

NINTEFRA

FRAPHARMA

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

ANNEXE je

**RÉSUMÉ DE PRODUIT
CARACTÉRISTIQUES**

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

NINTEFRA 100 mg capsules molles

NINTEFRA 150 mg doux gélules

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

NINTEFRA 100 mg doux gélules

Un doux capsule contient 100 mg nintédanib (comme s'enfuir)

Excipient avec connu effet

Chaque 100 mg doux capsule contient 1.2 mg de soya lécithine.

NINTEFRA 150 mg doux gélules

Un doux capsule contient 150 mg nintédanib (comme s'enfuir)

Excipient avec connu effet

Chaque capsule molle de 150 mg contient 1,8

mg de lécithine de soja. Pour le complet liste

de excipients, voir section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

NINTEFRA est indiqué dans adultes pour le traitement de idiopathique pulmonaire fibrose (FPI).

NINTEFRA est également indiqué chez l'adulte pour le traitement d'autres

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques.(ILD) avec un progressive phénotype (voir section 5.1).

NINTEFRA est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la maladie pulmonaire interstitielle associée à la sclérose systémique.(SSc-ILD).

3.2 Posologie et méthode de administration

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies pour lesquelles NINTEFRA est approuvé.

Posologie

Adultes

Le recommandé dose est 150 mg nintédanib deux fois tous les jours administré environ 12 heures à part.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

La dose de 100 mg deux fois par jour n'est recommandée que chez les patients qui ne tolèrent pas le 150 mg deux fois tous les jours dose.

Si une dose est oubliée, l'administration doit reprendre à l'heure prévue suivante à la dose recommandée. Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. Le maximum quotidien recommandé dose de 300 mg devrait pas être dépassé.

Dose ajustements

En complément du traitement symptomatique le cas échéant, la prise en charge des effets indésirables d'NINTEFRA (voir sections 4.4 et 4.8) pourrait inclure une réduction de dose et une interruption temporaire jusqu'à ce que le l'effet indésirable s'est résolu à des niveaux permettant la poursuite du traitement. Le traitement NINTEFRA peut être reprise à la dose complète (150 mg deux fois par jour chez les patients adultes) ou à une dose réduite (100 mg deux fois par jour chez les patients adultes) chez les patients adultes). Si un patient adulte ne tolère pas 100 mg deux fois par jour, le traitement par NINTEFRA doit être interrompu.

Si la diarrhée, les nausées et/ou les vomissements persistent malgré des soins de soutien appropriés (y compris des antiémétiques). traitement), une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être nécessaires. Le traitement pourra être repris à une dose réduite (100 mg deux fois par jour chez les patients adultes) ou à dose complète (150 mg deux fois par jour chez les patients adultes) les patients). En cas de diarrhée sévère persistante, de nausées et/ou de vomissements malgré des symptômes traitement, thérapie avec NINTEFRA devrait être abandonné (voir section 4.4).

En cas d'interruptions dues à l'aspartate aminotransférase (AST) ou à l'alanine aminotransférase (ALT) élévations $> 3 \times$ limite supérieure de la normale (LSN), une fois que les transaminases sont revenues aux valeurs de base, le traitement par NINTEFRA peut être réintroduit à dose réduite (100 mg deux fois par jour chez les patients adultes) lequel ensuite peut être augmenté à la dose complète (150 mg deux fois tous les jours dans adulte les patients)

(voir sections 4.4 et 4.8).

Spécial populations

Âgé les patients (≥ 65 années)

Aucune différence globale en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés. Pas de dose *a priori* un ajustement est nécessaire chez les patients âgés. Les patients ≥ 75 ans pourraient être plus susceptibles de nécessiter une dose réduction à gérer négatif effets (voir section 5.2).

Rénal déficience

Un ajustement de la dose initiale n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de rénal déficience (< 30 Créatinine ml/min autorisation).

Hépatique déficience

Chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A), la dose recommandée d'NINTEFRA est de 100 mg deux fois tous les jours environ 12 heures à part. Dans les patients avec bénin hépatique déficience

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

(Child Pugh A), l'interruption ou l'arrêt du traitement pour la prise en charge des effets indésirables doit être considéré. La sécurité et l'efficacité du nintédanib n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de hépatique déficience classifié comme Enfant Pugh B et C. Traitement de les patients avec modéré

(Child Pugh B) et une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) avec NINTEFRA n'est pas recommandée (voir section 5.2).

Pédiatrique population

Nintédanib devrait pas être utilisé dans enfants (voir section 4.8 et 5.1).

Méthode de administration

NINTEFRA est destiné à un usage oral. Les gélules doivent être prises avec de la nourriture, avalées entières avec de l'eau et doivent pas être mâché. Le capsule devrait pas être ouvert ou écrasé (voir section 6.6).

3.3 Contre-indications

- Grossesse (voir section 4.6)
- Hypersensibilité au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés dans section 6.1.

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Gastro-intestinal troubles

Diarrhée

Dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1), la diarrhée était l'effet indésirable gastro-intestinal le plus fréquent. réaction rapportée (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, l'effet indésirable était léger à

modéré.intensité et s'est produit dans le d'abord 3 mois de traitement.

Des cas graves de diarrhée entraînant une déshydratation et des troubles électrolytiques ont été rapportés chez la post-commercialisation. Les patients doivent être traités dès les premiers signes avec une hydratation adéquate et un traitement anti-diarrhéique.médicaments, par exemple le lopéramide, et peut nécessiter une réduction de dose ou une interruption du traitement. NINTEFRA le traitement peut être repris à dose réduite ou à dose complète (voir rubrique 4.2 Adaptations posologiques). Dans En cas de diarrhée sévère persistante malgré un traitement symptomatique, le traitement par NINTEFRA doit être interrompu.

Nausée et vomissement

Des nausées et des vomissements ont été des effets indésirables gastro-intestinaux fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). Dans chez la plupart des patients souffrant de nausées et de vomissements, l'événement était d'intensité légère à modérée. Dans les essais cliniques,des nausées ont conduit à l'arrêt du traitement par NINTEFRA chez jusqu'à 2,1 % des patients et des vomissements ont conduit à l'arrêt du traitement.NINTEFRA dans en haut à 1,4% de les patients.

Si les symptômes persistent malgré des soins de soutien appropriés (y compris un traitement antiémétique), réduction de la doseou une interruption du traitement peut être nécessaire. Le traitement peut être repris à dose réduite ou au dose complète (voir rubrique 4.2 Adaptations posologiques). En cas de symptômes sévères persistants, traitement par NINTEFRA devrait être interrompu.

Hépatique fonction

La sécurité et l'efficacité d'NINTEFRA n'ont pas été étudiées chez les patients présentant un syndrome modéré (Child Pugh B) ou insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Par conséquent, le traitement par NINTEFRA n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.2). En fonction d'une exposition accrue, le risque d'effets indésirables peut être augmenté chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). Patients adultes présentant une légère atteinte hépatique déficience (Enfant Pugh UN) devrait être traité avec un réduit dose de NINTEFRA (voir sections 4.2 et 5.2).

Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été observés avec le traitement par le nintédanib, notamment des cas graves. lésion hépatique avec issue fatale. La majorité des événements hépatiques surviennent au cours des trois premiers mois suivant traitement. Par conséquent, les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être étudiés avant le traitement. initiation et pendant le premier mois de traitement par NINTEFRA. Les patients doivent alors être surveillés à intervalles réguliers au cours des deux mois suivants de traitement et périodiquement par la suite, par exemple à chaque patient visite ou comme cliniquement indiqué.

Élévations des enzymes hépatiques (ALT, AST, phosphatase alcaline sanguine (ALKP), gamma-glutamyl- transférase (GGT), voir rubrique 4.8) et la bilirubine étaient réversibles après réduction de la dose ou interruption du traitement. la majorité des cas. Si des élévations des transaminases (AST ou ALT) > 3 × LSN sont mesurées, réduction ou interruption de le thérapie avec NINTEFRA est

recommandé et le patient devrait être surveillé de près. Une fois que les transaminases sont revenues aux valeurs de base, le traitement par NINTEFRA peut être repris à la dose complète ou réintroduit à une dose réduite qui peut ensuite être augmentée jusqu'à la dose complète (voir rubrique 4.2 Adaptations posologiques). Si des élévations des tests hépatiques sont associées à des symptômes cliniques signes ou symptômes d'une lésion hépatique, par exemple jaunisse, le traitement par NINTEFRA doit être permanent interrompu. Alternative causes de le foie enzyme élévations devrait être enquêté.

Les patients adultes ayant un faible poids corporel (< 65 kg), les patients asiatiques et les femmes présentent un risque plus élevé de élévations des enzymes hépatiques. L'exposition au nintédanib a augmenté de façon linéaire avec l'âge du patient, ce qui peut également entraîner un risque plus élevé de développer une élévation des enzymes hépatiques (voir rubrique 5.2). Une surveillance étroite est recommandé dans les patients avec ces risque facteurs.

Rénal fonction

Des cas d'insuffisance/insuffisance rénale, parfois d'issue fatale, ont été rapportés avec nintédanib utiliser (voir section 4.8).

Les patients doivent être surveillés pendant le traitement par le nintédanib, avec une attention particulière à ces patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance/insuffisance rénale. En cas d'insuffisance/insuffisance rénale, un traitement ajustement devrait être considéré (voir section 4.2 Posologie ajustements).

Hémorragie

L'inhibition du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) pourrait être associée à une augmentation risque de saignement.

Patients présentant un risque connu de saignement, y compris les patients présentant une prédisposition héréditaire aux saignements ou les patients recevant une dose complète de traitement anticoagulant n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. Non- des événements hémorragiques graves et graves, dont certains ont été mortels, ont été rapportés au cours de la période post-période de commercialisation (y compris les patients avec ou sans traitement anticoagulant ou autres médicaments) cela pourrait provoquer des saignements). Par conséquent, ces patients ne doivent être traités par NINTEFRA que si l'effet attendu avantagé l'emporte le potentiel risque.

Artériel thromboembolique événements

Les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ont été exclus des essais cliniques. Dans les essais cliniques menés chez des patients adultes, des événements thromboemboliques artériels ont été rarement rapportés (NINTEFRA 2,5 % versus placebo 0,7 % pour INPULSIS ; NINTEFRA 0,9 % versus placebo 0,9 % pour INBUILD ; NINTEFRA 0,7% versus placebo 0,7% pour SENSCIS). Dans les essais INPULSIS, un pourcentage plus élevé de patients ont eu un infarctus du myocarde dans le groupe NINTEFRA (1,6 %) par rapport au groupe placebo (0,5 %), tandis que les événements indésirables reflétant une cardiopathie ischémique étaient équilibrés entre l'NINTEFRA et le placebo groupes. Dans l'essai INBUILD, un infarctus du myocarde a été observé avec une faible fréquence : NINTEFRA 0,9 % versus placebo 0,9%. Dans l'essai SENSCIS, un infarctus du myocarde a été observé avec une faible fréquence chez le placebo groupe (0,7%) et pas observé dans le NINTEFRA groupe.

Il convient d'être prudent lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire plus élevé, notamment des maladies coronariennes connues.

maladie artérielle. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent des signes ou symptômes de aigu myocardique ischémie.

Anévrismes et artère dissection

L'utilisation d'inhibiteurs de la voie du VEGF chez les patients avec ou sans hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant de lancer NINTEFRA, ce risque doit être soigneusement considéré dans les patients avec risque facteurs tel comme hypertension ou histoire de anévrisme.

Veineux thromboembolie

Dans les essais cliniques, aucune augmentation du risque de thromboembolie veineuse n'a été observée chez les patients traités par le nintédanib.les patients. En raison du mécanisme d'action du nintédanib, les patients pourraient présenter un risque accru de thromboembolique événements.

Gastro-intestinal perforations et ischémique colite

Dans les essais cliniques menés chez des patients adultes, la fréquence des patients présentant une perforation atteignait 0,3 % dans les deux cas.groupes de traitement. En raison du mécanisme d'action du nintédanib, les patients pourraient présenter un risque accru de perforations gastro-intestinales. Cas de perforations gastro-intestinales et cas de colite ischémique, dont certains ont été mortels, ont été rapportés depuis la commercialisation. Une prudence particulière devrait être exercé lors du traitement de patients ayant déjà subi une chirurgie abdominale, des antécédents de troubles gastro-duodénaux ulcération, maladie diverticulaire ou réception concomitante de corticostéroïdes ou d'AINS. NINTEFRA devrait seulement être initié au moins 4 semaines après

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

une chirurgie abdominale. Le traitement par NINTEFRA doit être permanent arrêté chez les patients qui développent une perforation gastro-intestinale ou une colite ischémique. Exceptionnellement, NINTEFRA peut être réintroduit après résolution complète de la colite ischémique et évaluation minutieuse de les patients condition et autre risque facteurs.

Néphrotique gamme protéinurie et thrombotique microangiopathie

Très peu de cas de protéinurie néphrotique avec ou sans altération de la fonction rénale ont été signalés post-commercialisation. Histologique résultats dans individuel cas étaient cohérent avec glomérulaire microangiopathie avec ou sans thrombi rénal. Une inversion des symptômes a été observée après NINTEFRA a été arrêté, avec une protéinurie résiduelle dans certains cas. L'interruption du traitement doit être considéré dans les patients OMS développer panneaux ou symptômes de néphrotique syndrome.

Les inhibiteurs de la voie VEGF ont été associés à la microangiopathie thrombotique (MAT), notamment très peu de rapports de cas pour le nintédanib. Si des résultats de laboratoire ou cliniques associés à la MAT surviennent dans un patient recevant du nintédanib, le traitement par nintédanib doit être interrompu et approfondi. évaluation pour TMA devrait être complété.

Hypertension

L'administration d'NINTEFRA peut augmenter la tension artérielle. La pression artérielle systémique doit être mesurée périodiquement et comme cliniquement indiqué.

Pulmonaire hypertension

Données sur le utiliser de NINTEFRA dans les patients avec pulmonaire hypertension est limité.

Patients présentant une hypertension pulmonaire significative (index cardiaque ≤ 2 L/min/m², ou voie parentérale). époprosténol/tréprostinil ou insuffisance cardiaque droite significative) ont été exclus de l'étude INBUILD et SENSICIS essais.

NINTEFRA ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'hypertension pulmonaire sévère. Une surveillance étroite est recommandé dans les patients avec bénin à modéré pulmonaire hypertension.

Blesser guérison complication

Aucune fréquence accrue de troubles de la cicatrisation des plaies n'a été observée dans les essais cliniques. Basé sur Mécanisme d'action Le nintédanib peut altérer la cicatrisation des plaies. Aucune étude dédiée à l'étude du L'effet du nintédanib sur la cicatrisation des plaies a été réalisé. Le traitement par NINTEFRA ne doit donc être initié ou – en cas d'interruption périopératoire – repris sur la base du jugement clinique de l'adéquation blesser guérison.

Co-administration avec pifénidone

Dans une étude pharmacocinétique dédiée, un traitement concomitant par le nintédanib et la pifénidone a été étudié chez des patients atteints de FPI. Sur la base de ces résultats, il n'existe aucune preuve d'un interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre le nintédanib et la pifénidone lorsqu'ils sont administrés dans combinaison (voir section 5.2). Compte tenu de la similarité des profils de sécurité des deux médicaments, des effets indésirables additifs, notamment des effets indésirables gastro-intestinaux

et hépatiques, peuvent être attendus. Le bénéfice-risque équilibre de concomitant traitement avec pirfénidone a pas a été établi.

Effet sur QT intervalle

Non preuve de QT prolongement était observé pour nintédanib dans le clinique procès programme (Section 5.1). Comme certains autres inhibiteurs de la tyrosine kinase sont connus pour exercer un effet sur l'intervalle QT, il convient d'être prudent. devrait être exercé quand nintédanib est administré dans les patients OMS peut développer QTc prolongement.

Allergique réaction

Les produits diététiques à base de soja sont connus pour provoquer des réactions allergiques, notamment une anaphylaxie grave chez les personnes avec une allergie au soja. Les patients présentant une allergie connue aux protéines d'arachide présentent un risque accru de développer une allergie grave. réactions à soja les préparatifs.

3.5 Interaction avec autre médicinal des produits et autre formes de interaction

P-glycoprotéine (P-gp)

Le nintédanib est un substrat de la P-gp (voir rubrique 5.2). Co-administration avec le puissant inhibiteur de la P-gp le kétoconazole a augmenté l'exposition au nintédanib de 1,61 fois sur la base de l'ASC et de 1,83 fois sur la base de la C_{max} chez une étude dédiée aux interactions médicamenteuses. Dans une étude d'interaction médicamenteuse avec le puissant inducteur de la P-gp rifampicine, l'exposition au nintédanib a diminué à 50,3 % sur la base de l'ASC et à 60,3 % sur la base de la C_{max} . en cas de co-administration avec la rifampicine par

rapport à l'administration du nintédanib seul. Si co- administré avec NINTEFRA, de puissants inhibiteurs de la P-gp (par exemple kétoconazole, érythromycine ou cyclosporine) peuvent augmenter l'exposition au nintédanib. Dans de tels cas, les patients doivent être étroitement surveillés pour vérifier la tolérance du nintédanib. Gestion de négatif réactions peut exiger interruption, dose réduction, ou arrêt de thérapie avec NINTEFRA (voir section 4.2).

Les inducteurs puissants de la P-gp (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis) peuvent diminuer exposition au nintédanib. Sélection d'un autre médicament concomitant sans ou avec un minimum de P-gp induction potentiel devrait être considéré.

Cytochrome (CYP)-enzymes

Seule une faible mesure de la biotransformation du nintédanib était constituée de voies CYP. Nintédanib et ses métabolites, le fragment acide libre BIBF 1202 et son glucuronide BIBF 1202 glucuronide, ont fait ne pas inhiber ou induire les enzymes CYP dans les études précliniques (voir rubrique 5.2). La probabilité d'une drogueinteraction avec nintédanib basé sur CAP métabolisme est donc considéré à être faible.

Co-administration avec autre médicinal des produits

La co-administration de nintédanib avec des contraceptifs hormonaux oraux n'a pas modifié la pharmacocinétique.de oral hormonal contraceptifs à un pertinent étendue (voir section 5.2).

La co-administration du nintédanib avec le bosentan n'a pas modifié la pharmacocinétique du nintédanib (voir section 5.2).

3.6 La fertilité, grossesse et lactation

Femmes de maternité potentiel / La contraception

Le nintédanib peut avoir des effets nocifs sur le fœtus chez l'homme (voir rubrique 5.3). Femmes en âge de procréer il doit être conseillé d'éviter de tomber enceinte pendant le traitement par NINTEFRA et d'utiliser fortement méthodes contraceptives efficaces au début, pendant et au moins 3 mois après la dernière dose de NINTEFRA. Le nintédanib n'affecte pas de manière significative l'exposition plasmatique à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel. (voir rubrique 5.2). L'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux peut être compromise par des vomissements et/ou diarrhée ou autres conditions où l'absorption peut être affectée. Femmes prenant oralement Il convient de conseiller aux contraceptifs hormonaux confrontés à ces conditions d'utiliser une alternative hautement efficace contraceptif mesure.

Grossesse

Il n'existe aucune information sur l'utilisation d'NINTEFRA chez la femme enceinte, mais des études précliniques chez l'animal ont été menées. montré une toxicité pour la reproduction de cette substance active (voir rubrique 5.3). Comme le nintédanib peut provoquer des effets fœtaux nocif également chez l'homme, il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3) et lors des tests de grossesse. doit être mené avant à traitement avec NINTEFRA et pendant traitement comme approprié.

Il convient de conseiller aux patientes d'informer leur médecin ou leur pharmacien si elles tombent enceintes pendantthérapie avec NINTEFRA.

Si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle reçoit NINTEFRA, le traitement

doit être interrompu et elle doit être informé de le potentiel danger à le fœtus.

Allaitement maternel

Là est Non information sur le excrétion de nintédanib et c'est métabolites dans humain lait.

Des études précliniques ont montré que de petites quantités de nintédanib et de ses métabolites ($\leq 0,5$ % de la dose administrée) ont été sécrétées dans le lait des rats allaitants. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Allaitement maternel devrait être abandonné pendant traitement avec NINTEFRA.

La fertilité

Basé sur préclinique enquêtes là est Non preuve pour déficience de mâle la fertilité (voir paragraphe 5.3). D'après les études de toxicité subchronique et chronique, il n'existe aucune preuve que la fertilité féminine chez les rats sont altérés à un niveau d'exposition systémique comparable à celui du maximum recommandé humain dose (MRHD) de 150 mg deux fois tous les jours (voir section 5.3).

Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

NINTEFRA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut conseiller aux patients d'être prudent quand conduite ou en utilisant Machines pendant traitement avec NINTEFRA.

3.7 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

Au cours des essais cliniques et au cours de l'expérience post-commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés Les réactions associées à l'utilisation du nintédanib comprenaient des

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

diarrhées, des nausées et des vomissements, des troubles abdominaux. douleur, diminué appétit, poids diminué et hépatique enzyme augmenté.

Pour la prise en charge de certains effets indésirables, voir rubrique 4.4. Tabulé liste de

négatif réactions

Tableau 1 fournit un résumé de le négatif médicament réactions (ADR) par MedDRA Système Organe Classe

(SOC) et catégorie de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données).

Tableau 1: Résumé de ADR par fréquence catégorie

Système Organe Classe préféré terme	Fréquence		
	Pulmonaire idiopathique efibrose	Autre chronique fibrose ILD avec un progressive phénotype	Sclérose systémique associé interstitiel poumon maladie
Sang et lymphatique système troubles			
Thrombocytopénie	Rare	Rare	Rare
Métabolisme et nutrition troubles			
Poids diminué	Commun	Commun	Commun
Diminué appétit	Commun	Très commun	Commun
Déshydratation	Rare	Rare	Pas connu
Cardiaque troubles			
Myocardique infarctus	Rare	Rare	Pas connu
Vasculaire troubles			
Saignement (voir section 4.4)	Commun	Commun	Commun
Hypertension	Rare	Commun	Commun
Anévrismes et artère dissection	Pas connu	Pas connu	Pas connu
Gastro-intestinal désordre			

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

Diarrhée	Très commun	Très commun	Très commun
Nausée	Très commun	Très commun	Très commun
Abdominal douleur	Très commun	Très commun	Très commun
Vomissement	Commun	Très commun	Très commun
Pancréatite	Rare	Rare	Pas connu
Colite	Rare	Rare	Rare
Hépatobiliaire troubles			
Médicament induit foie blessure	Rare	Commun	Rare
Hépatique enzyme augmenté	Très commun	Très commun	Très commun
Alanine aminotransférase (ALT) augmenté	Commun	Très commun	Commun
Aspartate aminotransférase	Commun	Commun	Commun
	Fréquence		
Système Organe Classe préféré terme	Pulmonaire idiopathique efibrose	Autre chronique PID fibrosantes avec un progressive phénotype	Systémique sclérose interstitiel associé poumon maladie
(AST) augmenté			
Gamma glutamyle transférase (GGT) augmenté	Commun	Commun	Commun
Hyperbilirubinémie	Rare	Rare	Pas connu
Sang alcalin phosphatase (ALKP) augmenté	Rare	Commun	Commun
Peau et sous-cutané tissu troubles			
Eruption cutanée	Commun	Commun	Rare
Prurit	Rare	Rare	Rare
Alopécie	Rare	Rare	Pas connu
Rénal et urinaire troubles			
Rénal échec (voir section 4.4)	Pas connu	Pas connu	Rare
Protéinurie	Rare	Rare	Pas connu
Nerveux système troubles			
Mal de tête	Commun	Commun	Commun

Description de choisi négatif réactions

Diarrhée

Dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1), la diarrhée était l'événement gastro-intestinal le plus fréquemment rapporté. Danschez la plupart des patients, l'événement était d'intensité légère à modérée. Plus des deux tiers des patients souffrant de diarrhée ont signalé leur première apparition au cours des trois premiers mois de traitement. Dans chez la plupart des patients, les événements ont été gérés par un traitement antidiarrhéique, une réduction de dose ou un traitement interruption (voir section 4.4). Un aperçu des événements diarrhéiques signalés dans les essais cliniques est répertorié dans Tableau 2 :

Tableau 2 : Diarrhée dans clinique essais sur 52 semaines

	INPULSION		CONSTRUIRE		SENSCIS	
	Place bo	NINTE FRA	Place bo	NIN TEF RA	Place bo	NIN TEF RA
Diarrhée	18,4 %	62,4%	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Grave diarrhée	0,5%	3,3%	0,9%	2,4 %	1,0%	4,2 %
Diarrhée menant à NINTEFRA dose réduction	0%	10,7%	0,9%	16,0 %	1,0%	22,2 %

Diarrhée menant à NINTEFRA arrêt	0,2%	4,4%	0,3%	5,7 %	0,3%	6,9 %
---	------	------	------	----------	------	----------

Hépatique enzyme augmenté

Dans les essais INPULSIS, des élévations des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4) ont été rapportées chez 13,6 % contre 2,6 % des patients traités respectivement par NINTEFRA et par placebo. Dans l'essai INBUILD, des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportés chez 22,6 % contre 5,7 % des patients traités par NINTEFRA et par placebo, respectivement. Dans le SENSCIS, des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez 13,2 % contre 3,1 % des patients traités par NINTEFRA et placebo, respectivement. Les élévations des enzymes hépatiques étaient réversibles et non associées à cliniquement manifeste foie maladie.

Pour plus d'informations sur les populations particulières, les mesures recommandées et les ajustements posologiques dansen cas de diarrhée et d'augmentation des enzymes hépatiques, se référer également aux rubriques 4.4 et 4.2, respectivement.

Saignement

Dans les essais cliniques, la fréquence des saignements était légèrement plus élevée chez les patients traités par NINTEFRA ou comparables entre les bras de traitement (NINTEFRA 10,3 % versus placebo 7,8 % pour INPULSIS ; NINTEFRA 11,1 % versus placebo 12,7 % pour INBUILD ; NINTEFRA 11,1% versus placebo 8,3% pour SENSCIS). L'épistaxis non grave était l'événement hémorragique le plus fréquemment signalé. Saignement grave les événements sont survenus à faible fréquence dans les 2 groupes de traitement (NINTEFRA 1,3 % versus placebo 1,4 % pour INPULSIS ;

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

NINTEFRA 0,9 % versus placebo 1,5 % pour INBUILD ; NINTEFRA 1,4% versus placebo 0,7% pour SENSICIS).

Les événements hémorragiques post-commercialisation comprennent, sans toutefois s'y limiter, les événements gastro-intestinaux, respiratoires et centraux.nerveux organe les systèmes, avec le la plupart fréquent être gastro-intestinal (voir section 4.4).

Protéinurie

Dans les essais cliniques, la fréquence des patients ayant présenté une protéinurie était faible et comparable entre les bras de traitement (NINTEFRA 0,8 % versus placebo 0,5 % pour INPULSIS ; NINTEFRA 1,5 % versus placebo 1,8 % pour INBUILD ; NINTEFRA 1,0% versus placebo 0,0% pour SENSICIS). Le syndrome néphrotique a n'a pas été rapporté dans les essais cliniques. Très peu de cas de protéinurie néphrotique avec ou sans rénal des troubles fonctionnels ont été rapportés après la commercialisation. Les résultats histologiques dans des cas individuels ont été compatible avec une microangiopathie glomérulaire avec ou sans thrombi rénal. Inversion des symptômes a été observée après l'arrêt du traitement par NINTEFRA, avec une protéinurie résiduelle dans certains cas. Traitement une interruption doit être envisagée chez les patients qui développent des signes ou des symptômes de syndrome néphrotique (voir paragraphe 4.4).

Pédiatrique population

Là sont limité sécurité données pour nintédanib dans pédiatrique les patients. Au total, 39 patients âgés de 6 à 17 ans ont été traités dans une étude randomisée, en double aveugle, avec placebo. essai contrôlé d'une durée de 24 semaines, suivi d'un traitement ouvert avec du nintédanib de valeur variable durée (voir section 5.1). Conformément au profil de sécurité observé chez les

patients adultes atteints de FPI, d'autres ILD fibrosantes chroniques avec phénotype progressif et SSc-ILD, l'effet indésirable le plus fréquemment rapportées réactions avec le nintédanib au cours de la période contrôlée par placebo étaient la diarrhée (38,5 %), les vomissements (26,9 %), nausée (19,2%), abdominal douleur (19,2%), et mal de tête (11,5%).

Les troubles hépatobiliaires rapportés avec le nintédanib pendant la période contrôlée par placebo étaient des lésions hépatiques.(3,8 %) et augmentation des tests de la fonction hépatique (3,8 %). En raison du nombre limité de données, il n'est pas certain que le risque de induit par la drogue foie blessure est similaire dans enfants comme par rapport à adultes (voir section 4.4).

Sur la base des résultats précliniques, le développement des os, de la croissance et des dents a été surveillé comme risque potentiel. dans l'essai clinique pédiatrique (voir rubrique 5.3). L'impact potentiel sur la croissance et le développement dentaire est inconnu (voir paragraphe 5.1).

Les données de sécurité à long terme chez les patients pédiatriques ne sont pas disponibles. Il existe des incertitudes sur le potentiel impact sur croissance, dent développement, puberté, et le risque de foie blessure.

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de

déclaration répertorié dans annexe V. _

3.8 Surdosage

Il n'existe aucun antidote ou traitement spécifique en cas de surdosage d'NINTEFRA. Deux patients dans le programme d'oncologie a eu un surdosage d'un maximum de 600 mg deux fois par jour pendant huit jours. Les effets indésirables observés étaient cohérent avec le profil de sécurité connu du nintédanib, c'est-à-dire augmentation des enzymes hépatiques et gastro-intestinales. symptômes. Les deux patients se sont rétablis de ces effets indésirables. Dans les essais INPULSIS, un patient était par inadvertance exposé à un dose de 600 mg tous les jours pour un total de 21 jours. UN pas sérieux négatif événement (rhinopharyngite) s'est produit et résolu pendant le période de Incorrect dosage, avec Non début de autres événements signalés. En cas de surdosage, le traitement doit être interrompu et un traitement de soutien général doit être effectué. mesures initié comme approprié.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de

protéine kinase, code ATC : L01EX09 Mécanisme de action

Nintédanib est un petit molécule tyrosine kinase inhibiteur y compris le récepteurs dérivé des plaquettes

croissance facteur récepteur (PDGFR) α et β , fibroblaste croissance facteur

récepteur (FGFR) 1-3, et VEGFR 1-3. De plus, le nintédanib inhibe la Lck

(tyrosine-protéine kinase spécifique des lymphocytes), Lyn (tyrosine-protéine

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

kinase lyn), Src (proto-oncogène tyrosine-protéine kinase src) et CSF1R (colonie récepteur du facteur stimulant 1) kinases. Le nintédanib se lie de manière compétitive à l'adénosine triphosphate (ATP) obligatoire poche de ces kinases et blocs le intracellulaire signalisation cascades, lequel avoir Il a été démontré qu'elle était impliquée dans la pathogenèse du remodelage des tissus fibrotiques dans les poumons interstitiels. maladies.

Pharmacodynamique effets

Dans des études *in vitro* utilisant des cellules humaines, il a été démontré que le nintédanib inhibe des processus supposés être impliqués dans l'initiation de la pathogenèse fibrotique, la libération de médiateurs pro-fibrotiques de cellules monocytaires du sang périphérique et polarisation des macrophages en macrophages activés alternativement. Il a été démontré que le nintédanib inhibe les processus fondamentaux de la fibrose, de la prolifération et de la prolifération des organes. migration des fibroblastes et transformation vers le phénotype myofibroblaste actif et sécrétion de matrice extracellulaire. Dans des études animales sur plusieurs modèles de FPI, SSc/SSc-ILD, polyarthrite rhumatoïde- associée à la (RA-)ILD et à d'autres fibroses organiques, le nintédanib a montré des effets anti-inflammatoires et effets antifibrotiques sur les poumons, la peau, le cœur, les reins et le foie. Le nintédanib a également exercé une activité vasculaire. Il a réduit l'apoptose des cellules endothéliales microvasculaires dermiques et atténué les vaisseaux pulmonaires. remodelage en réduisant la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, l'épaisseur des poumons navire des murs et pourcentage de occulté pulmonaire navires.

Clinique efficacité et sécurité

Idiopathique pulmonaire fibrose (FPI)

L'efficacité clinique du nintédanib a été étudiée chez des patients atteints de FPI dans le cadre de deux phases III, randomisées, études en double aveugle, contrôlées par placebo, de conception identique (INPULSIS-1 (1 199,32) et INPULSIS-2 (1 199,34)). Patients avec une valeur initiale de CVF < 50 % prévue ou une diffusion de monoxyde de carbone (DLCO, corrigée pour l'hémoglobine) < 30 % prévue au départ ont été exclues de la essais. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 3 : 2 pour recevoir un traitement par NINTEFRA 150 mg ou un placebo deux fois par jour. pour 52 semaines.

Le critère d'évaluation principal était le taux annuel de déclin de la capacité vitale forcée (CVF). La clé les critères d'évaluation secondaires étaient un changement par rapport au départ dans le questionnaire respiratoire de Saint George (SGRQ) total score à 52 semaines et temps à d'abord aigu FPI exacerbation.

Annuel taux de déclin dans CVF

Le taux annuel de déclin de la CVF (en ml) a été significativement réduit chez les patients recevant du nintédanib. par rapport aux patients recevant un placebo. L'effet du traitement était cohérent dans les deux essais. Voir le tableau 3 pour individuel et mis en commun étude résultats.

Tableau 3 : Taux annuel de diminution de la CVF (mL) dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et leurs mis en commun données - traité ensemble

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 mis en commun	
	Placebo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours	Placebo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours	Placebo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours
Nombre de analysé les patients	204	309	219	329	423	638
Taux ¹ (SE) de déclin sur 52 semaines	-239,9 (18.71)	-114,7 (15.33)	-207,3 (19h31)	-113,6 (15.73)	-223,5 (13h45)	-113,6 (10,98)
Comparaison contre placebo						
Différence ¹		125,3		93,7		109,9
IC à 95 %		(77,7, 172.8)		(44,8, 142.7)		(75,9, 144,0)
valeur p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

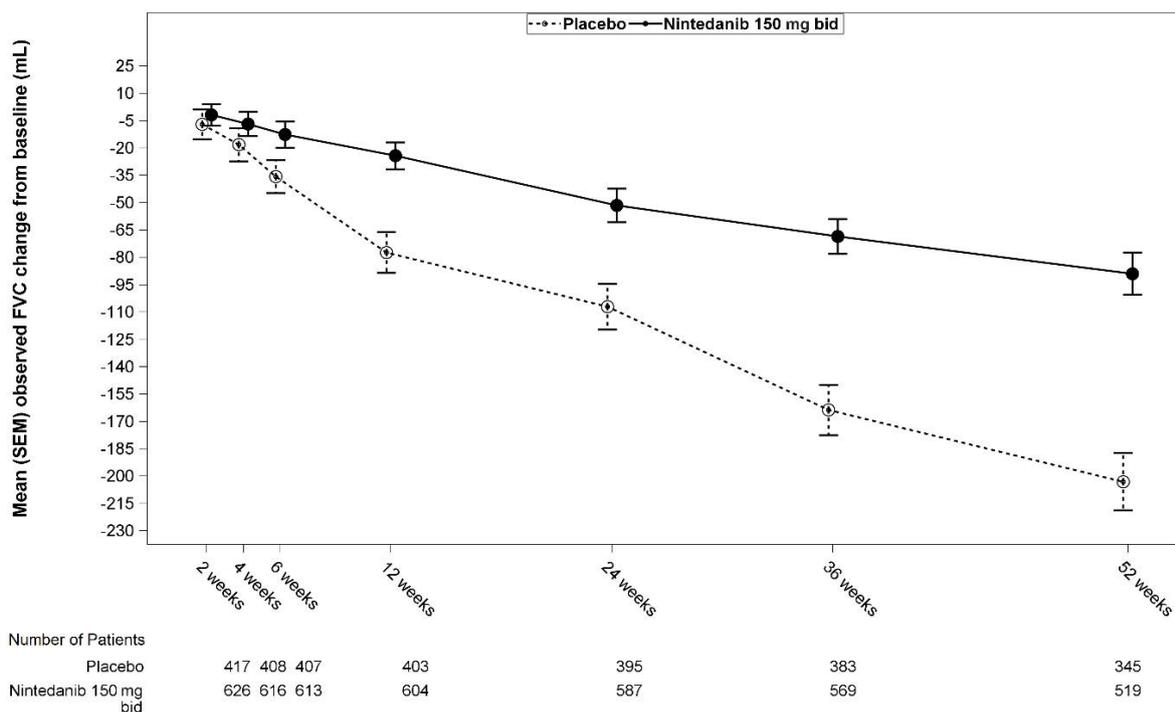
¹ Estimé sur la base d'un modèle de régression à coefficients aléatoires. CI : Intervalle de confiance

Dans une analyse de sensibilité qui supposait que chez les patients avec des données manquantes à la semaine 52, la diminution de la CVF après la dernière valeur observée serait la même que chez tous les patients sous placebo, la différence ajustée de la le taux de déclin annuel entre le nintédanib et le placebo était de 113,9 mL/an (IC à 95 % : 69,2 ; 158,5) INPULSIS-1 et 83,3 mL/an

(95 % CI 37,6, 129,0) dans INPULSIS-2.

Voir la figure 1 pour l'évolution du changement par rapport au départ au fil du temps dans les deux groupes de traitement, sur la base de la mise en commun analyse de études INPULSIS-1 et INPULSIS-2.

Chiffre 1 : Modification moyenne (SEM) de la CVF observée par rapport à la ligne de base (mL) au fil du temps, études INPULSIS-1 et INPULSIS-2 mis en commun



offre = deux fois tous les jours

CVF répondeur analyse

Dans les deux essais INPULSIS, la proportion de répondeurs à la CVF, définis comme des patients présentant une diminution du % de CVF prévue ne dépassant pas 5 % (un seuil indicatif du risque croissant de mortalité dans la FPI) était significativement plus élevée dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo. Similaire les résultats ont été observés dans des analyses utilisant un seuil conservateur de 10 %. Voir le tableau 4 pour les résultats mis en commun étude résultats.

Tableau 4 : Proportion de répondeurs à la CVF à 52 semaines dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et leur mis en commun données - traité ensemble

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 mis en commun	
	Placebo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours	Placebo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours	Placebo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours
Nombre de patients analysés	204	309	219	329	423	638
5% seuil						
Nombre de CVF répondeurs ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparaison contre placebo						

Chances rapport		1,85		1,79		1,84
IC à 95 %		(1,28, 2.66)		(1.26, 2.55)		(1,43, 2.36)
valeur p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
dix% seuil						
Nombre de CVF répondeurs ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70.1)
Comparaison contre placebo						
Chances rapport		1,91		1,29		1,58
IC à 95 %		(1,32, 2.79)		(0,89, 1,86)		(1.21, 2.05)
valeur p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Les patients répondeurs sont ceux qui ne présentent pas de déclin absolu supérieur à 5 % ou supérieur à 10 % CVF % prédit, en fonction, dépendamment sur le seuil et avec un CVF évaluation à 52 semaines.

² Basé sur un la logistique régression.

Temps à progression (≥10% absolu déclin de CVF % prédit ou la mort)

Dans les deux essais INPULSIS, le risque de progression était statistiquement significativement réduit chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo. Dans l'analyse groupée, le HR était de 0,60, ce qui indique un 40% réduction dans le risque de progression pour les patients traité avec nintédanib par rapport avec placebo.

Tableau 5: Fréquence des patients présentant une diminution absolue ≥ 10 % du % prédit de la CVF ou un décès sur 52 semaines et délai jusqu'à progression dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et leursmis en commun données - traité ensemble

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 mis en commun	
	Placebo	NINT	Placebo	NINT	Placebo	NINT

		EFRA 150 mg deux fois tous les jours	219	EFRA 150 mg deux fois tous les jours	329	423	EFRA 150 mg deux fois tous les jours	638
Nombre à risque	204	309	219	329	423	638		
Les patients avec événements, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)		
Comparaison contre placebo ¹								
valeur p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001		
Danger rapport ³		0,53		0,67		0,60		
IC à 95 %		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)		

¹ Basé sur données collecté en haut à 372 jours (52 semaines + 7 jours marge).

² Basé sur un Log-rank test.

³ Basé sur un Cox régression modèle.

Changement depuis ligne de base dans SGRQ total score à semaine 52

Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, les scores SGRQ de base étaient de 39,51 dans le groupe nintédanib.groupe et 39,58 dans le groupe placebo. Changement moyen estimé entre le départ et la semaine 52 dans le SGRQ le score total était plus faible dans le groupe nintédanib (3,53) que dans le groupe placebo (4,96), avec un différence entre les groupes de traitement de -1,43 (IC à 95 % : -3,09, 0,23 ; p = 0,0923). Globalement, l'effet du nintédanib sur la qualité de vie liée à la santé, telle que mesurée par le score total SGRQ, est modeste, indiquant moins détérioration par rapport à placebo.

Temps à d'abord aigu FPI exacerbation

Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, un risque numériquement plus faible de première exacerbation aiguë était observé chez les patients recevant du

nintédanib par rapport au placebo. Voir le tableau 6 pour les étude résultats.

Tableau 6 : Fréquence des patients présentant des exacerbations aiguës de la FPI sur 52 semaines et délai avant la première analyse des exacerbations basée sur les événements rapportés par les enquêteurs dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2, et leur mis en commun données - traité ensemble

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 mis en commun	
	Place bo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours	Place bo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours	Place bo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours
Nombre à risque	204	309	219	329	423	638
Les patients avec événements, N (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)	31 (4.9)
Comparaison contre placebo ¹						
valeur p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Danger rapport ³		1.15		0,38		0,64
IC à 95 %		(0,54, 2.42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1.05)

¹ Basé sur données collecté en haut à 372 jours (52 semaines + 7 jour marge).

² Basé sur un Log-rank test.

³ Basé sur un Cox régression modèle.

Dans une analyse de sensibilité prédéfinie, la fréquence des patients avec au moins 1 cas jugé les exacerbations survenues dans les 52 semaines étaient plus faibles dans le groupe nintédanib (1,9 % des patients) que dans le groupe nintédanib.le groupe placebo (5,7% des patients). Analyse du délai

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

d'apparition des événements d'exacerbation jugés en utilisant mis en commun données a abouti un danger rapport (RH) de 0,32 (IC à 95 % 0,16, 0,65 ; p = 0,0010).

Survie analyse

Dans l'analyse groupée prédéfinie des données de survie des essais INPULSIS, la mortalité globale sur La durée de 52 semaines était inférieure dans le groupe nintédanib (5,5 %) par rapport au groupe placebo (7,8 %). Le l'analyse du délai jusqu'au décès a abouti à un HR de 0,70 (IC à 95 % 0,43, 1,12 ; p = 0,1399). Les résultats de tous les critères de survie (tels que la mortalité sous traitement et la mortalité respiratoire) ont montré une numérique différence dans service de nintédanib.

Tableau 7 : Mortalité toutes causes confondues sur 52 semaines dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et leurs mis en commun données - traité ensemble

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 mis en commun	
	Place bo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours	Place bo	NINT EFRA 150 mg deux fois tous les jours	Place bo	NINTE FRA 150 mg deux fois tous les jours
Nombre à risque	204	309	219	329	423	638
Les patients avec événements, N (%)	13 (6.4)	13 (4.2)	20 (9.1)	22 (6.7)	33 (7.8)	35 (5.5)
Comparaison contre placebo ¹						
valeur p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Danger rapport ³		0,63		0,74		0,70
IC à 95 %		(0,29, 1.36)		(0,40, 1.35)		(0,43, 1.12)

¹ Basé sur données collecté en haut à 372 jours (52 semaines + 7 jours marge).

² Basé sur un Log-rank test.

³ Basé sur un Cox régression modèle.

Traitement à long terme avec NINTEFRA chez les patients avec FPI (INPULSION-ON)

Un essai d'extension ouvert d'NINTEFRA a inclus 734 patients atteints de FPI. Les patients qui ont complété le 52 semaines traitement période dans un INPULSION procès reçu étiquette ouverte NINTEFRA traitement dans le extension
essai INPULSION-ON. Durée d'exposition médiane pour les patients traités par NINTEFRA dans les études INPULSION et Les essais INPULSION-ON ont duré 44,7 mois (plage de 11,9 à 68,3). Les critères exploratoires d'efficacité comprenaient le taux annuel de déclin de la CVF sur 192 semaines qui était de -135,1 (5,8) mL/an chez tous les patients traités et étaient cohérents avec le taux annuel de déclin de la CVF chez les patients traités par NINTEFRA au cours de la période Essais INPULSION phase III (-113,6 mL par an). Le profil des événements indésirables d'NINTEFRA dans INPULSION-ON était cohérent à que dans le INPULSION essais de phase III.

FPI les patients avec avancé poumon fonction déficience (SUR SCÈNE)

INSTAGE était un groupe multicentrique, multinational, prospectif, randomisé, en double aveugle et parallèle. essai clinique chez des patients atteints de FPI présentant une altération avancée de la fonction pulmonaire (DLCO \leq 35 % prédit) pour 24 semaines. 136 patients ont été traités par NINTEFRA en monothérapie. Le résultat du critère d'évaluation principal a montré un réduction de St Georges Respiratoire Questionnaire (SGRQ) total score par -0,77 unités à semaine W12,

basé sur le changement moyen ajusté par rapport à la ligne de base. Une comparaison post hoc a démontré que la baisse de la CVF chez ces patients était cohérente avec la diminution de la CVF chez les patients dont la maladie était moins avancée. et traité avec NINTEFRA dans le INPULSION phase III essais. Le profil d'innocuité et de tolérabilité d'NINTEFRA chez les patients atteints de FPI présentant une altération avancée de la fonction pulmonaire était cohérent avec ce qui a été vu dans le INPULSION phase III essais.

Données supplémentaires de l'essai de phase IV INJOURNEY avec NINTEFRA 150 mg deux fois par jour et traitement complémentaire pirfénidone

Le traitement concomitant par le nintédanib et la pirfénidone a été étudié dans le cadre d'une étude exploratoire ouverte, étiquette, essai randomisé de nintédanib 150 mg deux fois par jour avec pirfénidone en complément (titré à 801 mg trois fois un jour) par rapport à nintédanib 150 mg deux fois tous les jours seul dans 105 patients randomisés pour 12 semaines. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant des événements indésirables gastro-intestinaux. entre le départ et la semaine 12. Les événements indésirables gastro-intestinaux étaient fréquents et conformes au profil de sécurité établi de chaque composant. La diarrhée, les nausées et les vomissements étaient les plus fréquents événements indésirables rapportés chez les patients traités par la pirfénidone ajoutée au nintédanib versus le nintédanib seul, respectivement.

Les changements absolus moyens (ET) par rapport à la valeur initiale de la CVF à la semaine 12 étaient de -13,3 (17,4) mL chez les patients traités avec le nintédanib associé à la pirfénidone (n = 48), contre -40,9 (31,4) mL chez les patients traités par nintédanib seul (n = 44).

Autre chronique fibrose interstitiel poumon maladies (ILD) avec un progressive phénotype

L'efficacité clinique d'NINTEFRA a été étudiée chez des patients atteints d'autres MPI fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif dans un essai de phase III en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo (INBUILD). Les patients atteints de FPI ont été exclus. Les patients avec un diagnostic clinique de PID fibrosante chronique ont été sélectionnés s'ils présentaient une fibrose pertinente (plus de 10 % de caractéristiques fibrotiques) sur HRCT et présentés avec signes cliniques de progression (définis comme une diminution de la CVF ≥ 10 %, une diminution de la CVF ≥ 5 % et < 10 % avec aggravation des symptômes ou de l'imagerie, ou aggravation des symptômes et aggravation de l'imagerie au cours des 24 mois avant le dépistage). Les patients devaient avoir une CVF supérieure ou égale à 45 % de la valeur prédite. et un DLCO de 30 % à moins de 80 % de la valeur prévue. Les patients devaient avoir progressé malgré gestion jugé approprié dans clinique pratique pour le les patients pertinent ILD.

Au total, 663 patients ont été randomisés selon un rapport de 1 : 1 pour recevoir soit NINTEFRA 150 mg bid, soit un traitement correspondant. placebo pendant au moins 52 semaines. L'exposition médiane à NINTEFRA sur l'ensemble de l'essai était de 17,4 mois et la L'exposition moyenne à NINTEFRA sur l'ensemble de l'essai était de 15,6 mois. La randomisation a été stratifiée sur la base de Modèle fibrotique HRCT tel qu'évalué par les lecteurs centraux. 412 patients avec HRCT avec interstitiel habituel un profil fibreux de type pneumonie (UIP) et 251 patients présentant d'autres profils fibrotiques HRCT

ont été randomisé. Deux populations co-primaires ont été définies pour les analyses de cet essai : tous les patients (les population globale) et les patients atteints de HRCT présentant un motif fibrotique de type UIP. Patients avec d'autres HRCT fibreux motifs représentée le 'complémentaire' population.

Le primaire point final était le annuel taux de déclin dans forcé vital capacité (CVV) (dans ml) sur 52 semaines. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient le changement absolu par rapport aux valeurs initiales dans l'étude King's Brief Interstitial. Score total au questionnaire K-BILD (Lung Disease Questionnaire) à la semaine 52, délai avant la première exacerbation aiguë de la PID ou la mort sur 52 semaines, et temps à la mort sur 52 semaines.

Les patients avaient un âge moyen (écart type [ET, Min-Max]) de 65,8 (9,8, 27-87) ans et un âge moyen Pourcentage de CVF prévu de 69,0 % (15,6, 42-137). Les diagnostics cliniques sous-jacents de PID en groupes représentés dans l'essai étaient les pneumopathies d'hypersensibilité (26,1 %), les MPI auto-immunes (25,6 %), pneumonie interstitielle idiopathique non spécifique (18,9 %), pneumonie interstitielle idiopathique inclassable (17,2%), et autre ILD (12,2 %).

L'essai INBUILD n'a pas été conçu ni doté de la puissance nécessaire pour fournir des preuves d'un bénéfice du nintédanib dans sous-groupes de diagnostic spécifiques. Des effets cohérents ont été démontrés dans les sous-groupes sur la base de l'ILDdiagnostics. Le expérience avec nintédanib dans très rare progressive fibrose ILD est limité.

Annuel taux de déclin dans CVF

Le taux annuel de diminution de la CVF (en mL) sur 52 semaines a été considérablement réduit de 107,0 mL en patients recevant NINTEFRA par rapport aux patients recevant un placebo (Tableau 8) correspondant à un traitement effet de 57,0%.

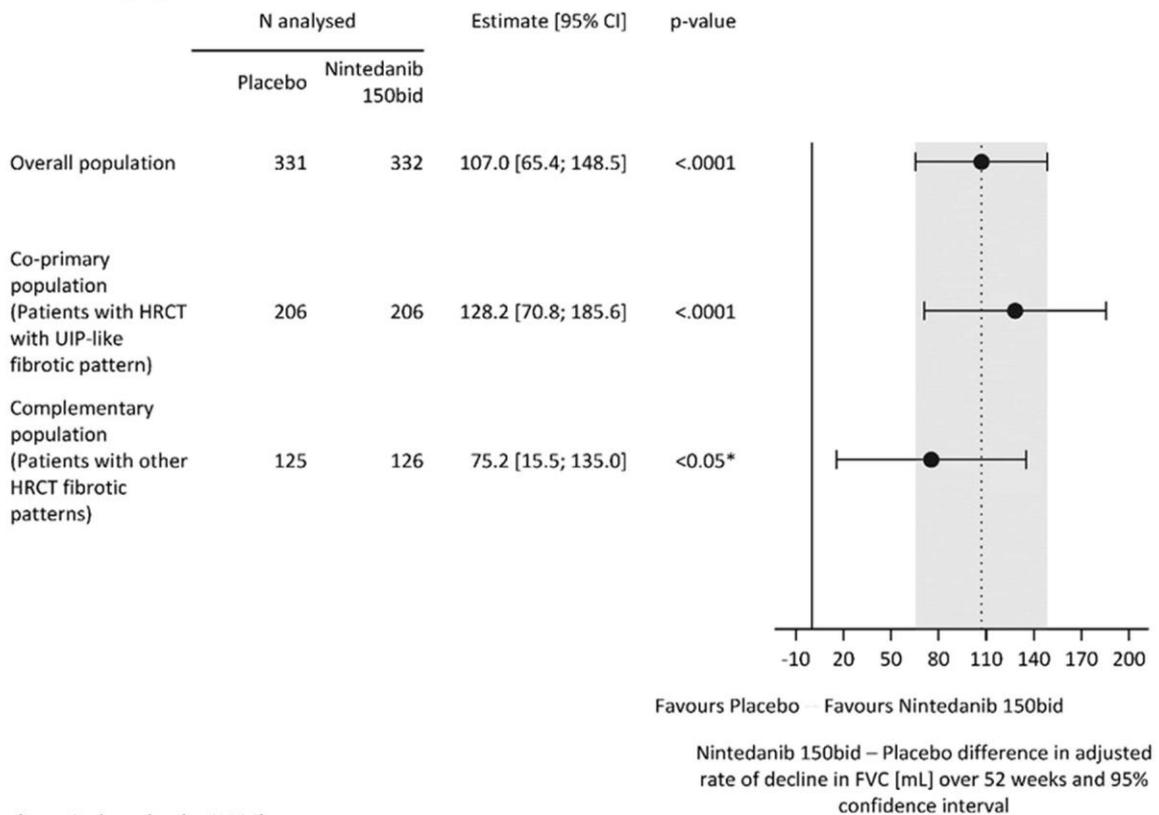
Tableau 8 : Annuel taux de déclin dans CVF (ml) sur 52 semaines

	Placebo	NINTEFRA 150 mg deux fois tous les jours
Nombre de analysé les patients	331	332
Tarif ¹ (SE) de déclin sur 52 semaines	-187,8 (14,8)	-80,8 (15.1)
Comparaison contre placebo		
Différence ¹		107,0
IC à 95 %		(65,4, 148.5)
valeur p		< 0,0001

¹ Basé sur une régression à coefficients aléatoires avec effets catégoriques fixes du traitement, modèle HRCT, continu effets de temps, ligne de base CVF [mL], et y compris traitement par temps et référence par heure interaction

Des résultats similaires ont été observés dans la population co-primaire de patients atteints de HRCT avec un effet de type UIP. motif fibreux. L'effet du traitement était cohérent dans la population complémentaire de patients atteints de autre CTHR fibreux motifs (interaction valeur p 0,2268) (Figure 2).

Chiffre 2 : Graphique forestier du taux annuel de diminution de la CVF (mL) sur 52 semaines chez le patient populations



* nominal p-value (p=0.014)

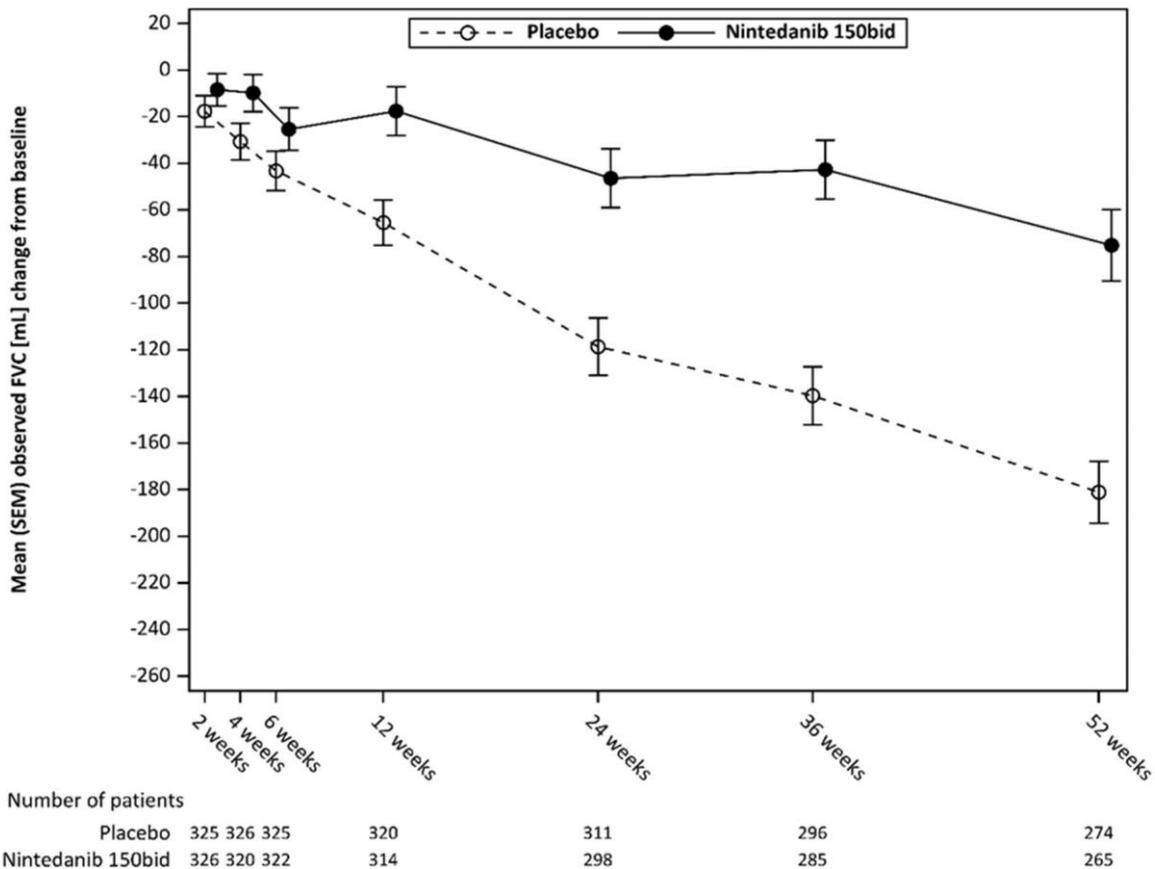
offre = deux fois tous les jours

Les résultats de l'effet de l'NINTEFRA sur la réduction du taux annuel de baisse de la CVF ont été confirmés par tous des analyses de sensibilité prédéfinies et des résultats cohérents ont été observés dans l'efficacité prédéfinie sous-groupes : sexe, groupe d'âge, race, pourcentage de CVF de base prévu et PID clinique sous-jacente d'origine diagnostic dans groupes.

Chiffre 3 montre le évolution de changement dans CVF depuis ligne de base sur temps dans le traitement groupes.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

Chiffre 3 : Moyenne (SEM) observé CVF changement depuis ligne de base (ml) sur 52 semaines



offre = deux fois tous les jours

De plus, des effets favorables d’NINTEFRA ont été observés sur la variation absolue moyenne ajustée par rapport à ligne de base en % de CVF prévu à la semaine 52. La variation absolue moyenne ajustée entre la ligne de base et la semaine 52 dans CVF % prédit était inférieure dans le nintédanib groupe (-2,62%) que dans le placebo groupe (-5,86%).

La différence moyenne ajustée entre les groupes de traitement était de 3,24 (IC à 95 % : 2,09, 4,40, valeur nominale $p < 0,0001$).

CVF répondeur analyse

La proportion de répondeurs à la CVF, définis comme des patients présentant une baisse relative du % de CVF, ne permettait pas de prédire supérieur à 5 %, était plus élevé dans le groupe NINTEFRA que dans le groupe placebo. Des résultats similaires ont été observés dans analyses en utilisant un seuil de dix% (Tableau 9).

Tableau 9 : Proportions de CVF intervenants à 52 semaines dans CONSTRUIRE

	Placebo	NINTEFRA 150 mg deux fois tous les jours
Nombre de analysé les patients	331	332
5% seuil		
Nombre (%) de CVF répondeurs ¹	104 (31.4)	158 (47,6)
Comparaison contre placebo		
Chances rapport ²		2.01
IC à 95 %		(1,46, 2.76)
Nominal valeur p		< 0,0001
dix% seuil		
Nombre (%) de CVF répondeurs ¹	169 (51.1)	197 (59.3)
Comparaison contre placebo		
Chances rapport ²		1,42
IC à 95 %		(1.04, 1.94)
Nominal valeur p		0,0268

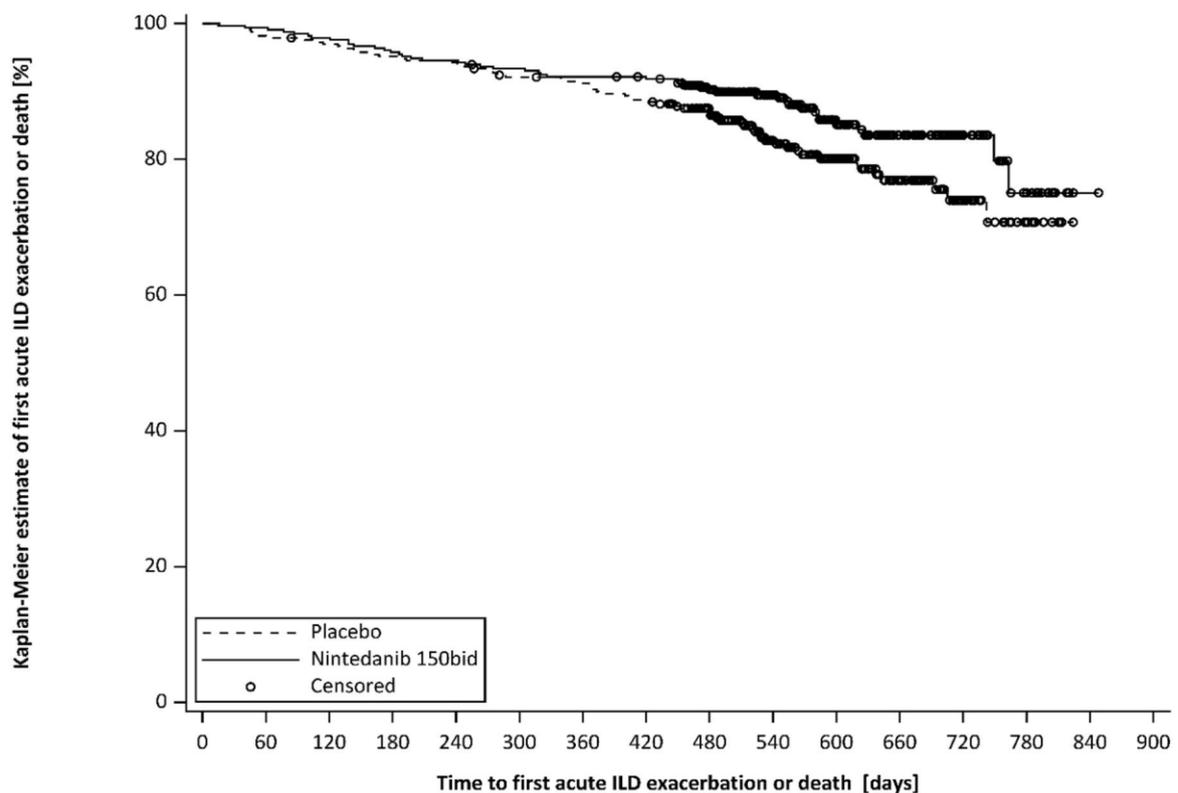
¹ Les patients répondeurs sont ceux qui ne présentent pas de déclin relatif supérieur à 5 % ou supérieur à 10 % du % de CVF. prédit, en fonction du seuil et avec une évaluation de la CVF à 52 semaines (patients avec données manquantes à semaine 52 étaient considérés comme non-répondants).

² Basé sur un modèle de régression logistique avec un pourcentage de CVF prédit et binaire de base à covariable continue.covariable Modèle HRCT

Temps à d'abord aigu ILD exacerbation ou la mort

Sur l'ensemble de l'essai, la proportion de patients présentant au moins un événement de première exacerbation aiguë de la PID ou le décès était de 13,9 % dans le groupe NINTEFRA et de 19,6 % dans le groupe placebo. Le HR était de 0,67 (IC à 95 % : 0,46, 0,98 ; nominal p = 0,0387), indiquant une réduction de 33 % du risque de première exacerbation aiguë de la PID ou la mort dans les patients recevoir NINTEFRA par rapport à placebo (Chiffre 4).

Chiffre 4 : Courbe de Kaplan-Meier du temps écoulé jusqu'à la première exacerbation aiguë de la PID ou le décès dans l'ensemble procès



Number at risk		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0	
Nintedanib 150bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0	

offre = deux fois tous les jours

Survie analyse

Le risque de décès était plus faible dans le groupe NINTEFRA que dans le groupe placebo. Le HR était de 0,78 (95 % IC : 0,50, 1,21 ; nominal p = 0,2594),

indiquant une réduction de 22 % du risque de décès chez les patients recevoir NINTEFRA par rapport à placebo.

Temps de évolution (\geq dix% absolu déclin de % de CVV prévu) ou la mort

Dans l'essai INBUILD, le risque de progression (déclin absolu \geq 10 % du % prédit de la CVF) ou de décès a été réduite pour les patients traités par NINTEFRA. La proportion de patients avec un événement était de 40,4 % dans le groupe NINTEFRA et 54,7% dans le groupe placebo. Le HR était de 0,66 (IC 95 % : 0,53, 0,83 ; p = 0,0003), indiquant une réduction de 34 % du risque de progression (déclin absolu \geq 10 % du % de CVF prévu) ou la mort dans les patients recevoir NINTEFRA par rapport à placebo.

Qualité de vie

La variation moyenne ajustée du score total K-BILD par rapport à la valeur initiale à la semaine 52 était de -0,79 unité dans le groupe placebo et 0,55 dans le groupe NINTEFRA. La différence entre les groupes de traitement était de 1,34 (95 % CI : -0,31, 2,98 ; valeur nominale = 0,1115). Changement absolu moyen ajusté par rapport au départ dans l'étude Vivre avec une fibrose pulmonaire (L-PF) Le score du domaine des symptômes et de la dyspnée à la semaine 52 était de 4,28 dans le groupe NINTEFRA contre 7,81 dans le groupe placebo. L'écart moyen ajusté entre les groupes en faveur de l'NINTEFRA était de -3,53 (95% IC : -6,14, -0,92 ; p nominale = 0,0081). La variation absolue moyenne ajustée par rapport à la ligne de base du L-PF Le score du domaine des symptômes de la toux à la semaine 52 était de -1,84 dans le groupe NINTEFRA contre 4,25 dans le groupe placebo. L'écart moyen ajusté entre les groupes en faveur de l'NINTEFRA était de -6,09 (95% CI : -9,65, -2,53 ; valeur nominale = 0,0008).

Systémique sclérose associé interstitiel poumon maladie (SSc-ILD)

L'efficacité clinique d'NINTEFRA a été étudiée chez des patients atteints de ScS-ILD dans une étude randomisée en double aveugle, essai de phase III contrôlé par placebo (SENSCIS). Les patients ont reçu un diagnostic de SSc-ILD sur la base des Classement 2013 de l'American College of Rheumatology / Ligue européenne contre les rhumatismes critères de ScS et une tomodensitométrie thoracique à haute résolution (HRCT) réalisée dans le cadre du précédent 12 mois. UN total de 580 les patients étaient randomisé dans un 1:1 rapport à recevoir soit NINTEFRA 150 mg bid ou un placebo correspondant pendant au moins 52 semaines, dont 576 patients ont été traités. La randomisation a été stratifiée selon le statut en anticorps antitopoisomérase (ATA). Les patients individuels sont restés sur un traitement d'essai en aveugle pendant jusqu'à 100 semaines (exposition médiane à NINTEFRA 15,4 mois ; moyenne à NINTEFRA exposition 14.5 mois).

Le critère d'évaluation principal était le taux annuel de diminution de la CVF sur 52 semaines. Critères secondaires clés étaient des changements absolus par rapport à la valeur initiale du Rodnan Skin Score modifié (mRSS) à la semaine 52 et changement absolu par rapport à la valeur initiale du score total du questionnaire respiratoire de Saint George (SGRQ) à semaine 52.

Dans la population globale, 75,2 % des patients étaient des femmes. La moyenne (écart type [SD, Min- L'âge maximum]) était de 54,0 (12,2, 20-79) ans. Au total, 51,9 % des patients présentaient des lésions systémiques cutanées diffuses. sclérose (ScS) et 48,1 % avaient une ScS cutanée limitée. Le

temps moyen (SD) depuis le premier apparition d'un non- Le symptôme de Raynaud était de 3,49 (1,7) ans. 49,0 % des patients suivaient un traitement stable par mycophénolate à ligne de base (46,5% mycophénolate mofétil, 1,9% mycophénolate sodium, 0,5% mycophénolique acide).

Le sécurité profil dans les patients avec ou sans mycophénolate à ligne de base était comparable.

Annuel taux de déclin dans CVF

Le taux annuel de déclin de la CVF (mL) sur 52 semaines a été considérablement réduit de 41,0 mL en patients recevant NINTEFRA par rapport aux patients recevant un placebo (Tableau 10) correspondant à un traitement effet de 43,8%.

Tableau 10 : Annuel taux du déclin dans CVF (ml) sur 52 semaines

	Placebo	NINTEFRA 150 mg deux fois tous les jours
Nombre de analysé les patients	288	287
Tarif ¹ (SE) de déclin sur 52 semaines	-93,3 (13.5)	-52,4 (13.8)
Comparaison contre placebo		
Différence ¹		41,0
IC à 95 %		(2.9, 79,0)
valeur p		< 0,05

¹ Basé sur une régression à coefficients aléatoires avec des effets catégoriques fixes du traitement, du statut ATA, du sexe, effets continus fixes du temps, de la CVF de base [mL], de l'âge, de la taille, y compris le traitement en fonction du temps et interactions de base par temps. L'effet aléatoire a été inclus pour l'interception et le temps spécifiques au patient. Dans- les erreurs des patients ont été modélisées par une matrice de variance-covariance non structurée. La variabilité interindividuelle était modélisé par une variance-composantes matrice de variance-covariance.

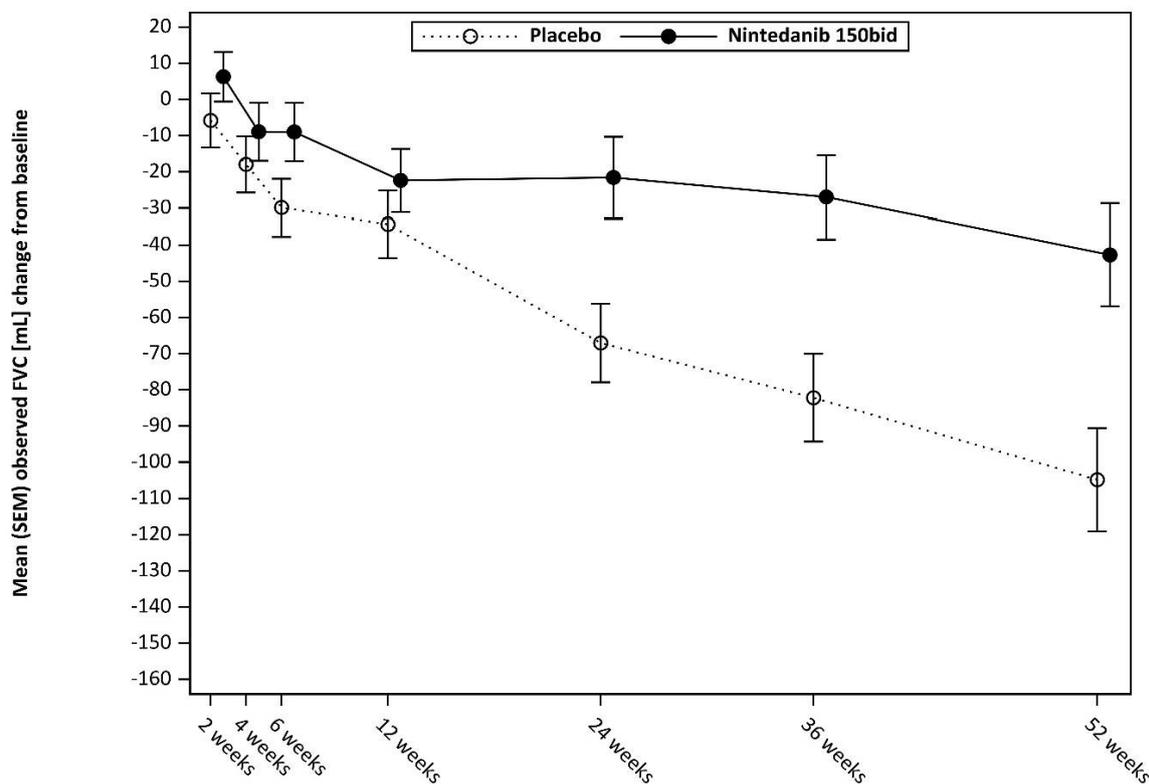
L'effet de l'NINTEFRA sur la réduction du taux annuel de déclin de la CVF était similaire dans les analyses de sensibilité et aucune hétérogénéité n'a été détectée dans des sous-groupes prédéfinis (par exemple, selon l'âge, le sexe, et mycophénolate utiliser).

De plus, des effets similaires ont été observés sur d'autres paramètres de la fonction pulmonaire, par exemple un changement absolu par rapport à valeur de base de la CVF en mL à la semaine 52 (Figure 5 et Tableau 11) et taux de déclin de la CVF en % prévus sur 52 semaines (Tableau 12), fournissant une justification supplémentaire des effets d'NINTEFRA sur le ralentissement progression de SSc-ILD. En outre, moins les patients dans le NINTEFRA groupe avait un absolu CVF déclin

> 5 % prédits (20,6 % dans le groupe NINTEFRA vs 28,5 % dans le groupe placebo, OR = 0,65, p = 0,0287). La diminution relative de la CVF en mL > 10 % était comparable entre les deux groupes (16,7 % dans le groupe NINTEFRA vs. 18,1% dans le placebo groupe, OU = 0,91, p = 0,6842). Dans ces analyses, manquant CVF valeurs à semaine 52 étaient imputé avec le les patients pire valeur sur traitement.

Une analyse exploratoire des données jusqu'à 100 semaines (durée maximale de traitement dans SENSICIS) suggère que l'effet thérapeutique d'NINTEFRA sur le ralentissement de la progression de la ScS-ILD persistait au-delà 52 semaines.

Chiffre 5 : Moyenne (SEM) observé CVF changement depuis ligne de base (ml) sur 52 semaines



Number of patients	
Placebo	283 281 280 283 280 268 257
Nintedanib 150bid	283 281 273 278 265 262 241

offre = deux fois tous les jours

Tableau 11 : Absolu changement depuis ligne de base dans CVF (ml) à semaine 52

	Placebo	NINTEFRA 150 mg deux fois tous les jours
Nombre de analysé les patients	288	288
Signifier (DAKOTA DU SUD) à Référence	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Moyenne ¹ (SE) changement depuis ligne de base à semaine 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13.9)
Comparaison contre placebo		
Moyenne ¹		46.4
IC à 95 %		(8.1, 84.7)
valeur p		< 0,05

¹ Basé sur le modèle mixte pour mesures répétées (MMRM), avec effets catégoriels fixes du statut ATA, de la visite, interaction traitement par visite, interaction de base par visite, âge, sexe et taille. La visite a été répétée mesure. Les erreurs intra-patients ont été modélisées par une structure de variance-covariance non structurée. Moyenne ajustée était basé sur tous analysé les patients dans le modèle (pas seulement les patients avec un ligne de base et la mesure à semaine 52).

Tableau 12 : Annuel taux de déclin dans CVF (% prédit) sur 52 semaines

	Placebo	NINTEFRA 150 mg deux fois tous les jours
Nombre de analysé les patients	288	287
Taux ¹ (SE) de déclin sur 52 semaines	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparaison contre placebo		
Différence ¹		1.15
IC à 95 %		(0,09, 2.21)
valeur p		< 0,05

¹ Basé sur une régression à coefficients aléatoires avec effets catégoriels fixes du

traitement, statut ATA, effets continus du temps, de la CVF de base [% pred], et y compris le traitement en fonction du temps et la valeur de base en fonction du temps interactions. L'effet aléatoire a été inclus pour l'interception et le temps spécifiques au patient. Des erreurs intra-patients ont été modélisées par une matrice de variance-covariance non structurée. La variabilité interindividuelle a été modélisée par un composantes de la variance matrice de variance-covariance

Changement depuis ligne de base dans Modifié Rodnan Peau Score (mRSS) à semaine 52

La variation absolue moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale du mRSS à la semaine 52 était comparable entre les NINTEFRA groupe (-2,17 (95 % CI -2,69, -1,65)) et le placebo groupe (-1,96 (95 % CI -2,48, -1,45)). Le ajusté significatif différence entre le traitement groupes était -0,21 (95 % CI -0,94, 0,53 ; p = 0,5785).

Changement par rapport à la valeur initiale du score total du questionnaire respiratoire de St. George (SGRQ) à la semaine 52

La variation absolue moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale du score total SGRQ à la semaine 52 était comparable. entre le NINTEFRA groupe (0,81 (95 % IC -0,92, 2.55)) et le placebo groupe (-0,88 (95 % CI -2,58, 0,82)). Le ajusté significatif différence entre le traitement groupes était 1,69 (95 % CI -0,73, 4.12 ; p = 0,1711).

Survie analyse

La mortalité sur l'ensemble de l'essai était comparable entre le groupe NINTEFRA (N = 10 ; 3,5 %) et le groupe placebo (N = 9 ; 3,1 %).

L'analyse du temps jusqu'au décès sur l'ensemble de l'essai a abouti à un HR de 1.16 (95 % CI 0,47, 2,84 ; p = 0,7535).

QT intervalle

Dans une étude dédiée chez des patients atteints d'un cancer du rein, les mesures QT/QTc ont été enregistrées et ont montré qu'une dose orale unique de 200 mg de nintédanib ainsi que des doses orales multiples de 200 mg de nintédanib administré deux fois tous les jours pour 15 jours a fait pas prolonger le QTcF intervalle.

Pédiatrique population

Fibration interstitiel poumon maladies (ILD) dans enfants et adolescents

La sécurité clinique et l'efficacité d'NINTEFRA chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans atteints cliniquement des maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes (MPI) significatives ont été évaluées dans le cadre d'une étude exploratoire randomisée, en double aveugle, contrôlé par placebo phase III procès (InPedILD 1199.337) (voir section 4.2).

L'essai InPedILD a recruté des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant des symptômes cliniquement significatifs. ILD fibrosante et CVF d'au moins 25 % prédites. Les patients ont été classés comme ayant une PID fibrosante sur la base de preuves de fibrose sur deux scanners HRCT (avec un scanner HRCT réalisé dans le 12 mois précédents) ou des signes de fibrose sur une biopsie pulmonaire et un scanner HRCT effectués au cours de la période précédent 12 mois.

Une maladie cliniquement significative était définie par un score Fan ≥ 3 ou par des preuves documentées de symptômes cliniques. progression sur n'importe quelle période. Les preuves de progression clinique reposaient sur une diminution relative CVF ≥ 10 % prédit, une baisse relative de la CVF de 5

à 10 % prédite avec une aggravation des symptômes, aggravation de la fibrose sur HRCT ou d'autres mesures d'aggravation clinique attribuées à une progression fibrose pulmonaire (par exemple augmentation des besoins en oxygène, diminution de la capacité de diffusion), bien que cela était pas un exigence pour inscription pour les patients avec un Ventilateur score de ≥ 3 .

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2 : 1 pour recevoir soit NINTEFRA deux fois par jour (doses ajustées en fonction du poids, y compris l'utilisation d'une capsule de 25 mg) ou un placebo correspondant pendant 24 semaines, suivi d'une étude ouverte traitement par nintédanib de durée variable. L'utilisation de soins standard jugés cliniquement indiqué par le traiter médecin était autorisé.

Au total, 39 patients ont été randomisés (61,5 % de femmes), (6-11 ans : 12 patients, 12-17 ans : 27 les patients). Le signifier [standard déviation (DAKOTA DU SUD)] âge était 12.6 (3,3) ans.

Le poids moyen (SD) était de 42,2 kg (17,8 kg) ; 6-11 ans : 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 ans : 49,1 kg (16,0 kg). L'essai 1199-0337 a recruté des patients atteints d'un large spectre de maladies. Le single le plus fréquent Les diagnostics sous-jacents de PID étaient un « déficit en protéines tensioactives » (nintédanib : 26,9 %, placebo : 38,5 %), « sclérose systémique » (nintédanib : 15,4 %, placebo : 23,1 %) et « toxicité/radiation/médicament pneumonie » (nintédanib : 11,5 %, placebo 7,7 %). Une pneumopathie d'hypersensibilité chronique a été signalée pour 2 patients (nintédanib : 7,7 %). Les autres diagnostics sous-jacents de PID signalés pour 1 patient chacun étaient une fibrose post-HSCT, une PR juvénile, une arthrite juvénile idiopathique, une dermatomyosite (DM), Pneumopathie interstitielle desquamative, grippe H1N1, incertaine (pneumopathie pulmonaire diffuse chronique Maladie), syndrome de Copa,

mutation du gène Cops, maladie du tissu conjonctif indifférencié, post-
Infectieux Bronchiolite Oblitérants, Non spécifié ILD, Idiopathique et Associé à la
piqûre Vasculopathie.

Tous les patients ont reçu au moins un traitement concomitant au cours de la
période en double aveugle. Utilisation de traitements concomitants
(traitements de base, pendant le traitement et traitements d'arrêt du
médicament après l'étude) pour traiter le sous-jacent maladie y compris
corticostéroïdes et immunomodulateurs était permis.

Le primaire points de terminaison résultats étaient:

- L'exposition au nintédanib décrite comme l'ASC_{τ,ss} sur la base d'un
échantillonnage à l'état d'équilibre était largement similaire chez l'enfant
et l'adolescent et comparable à l'ASC_{τ,ss} observée chez l'adulte (voir
section 5.2).
- Le pourcentage de patients présentant des événements indésirables
survenus pendant le traitement à la semaine 24 était de 84,6 % nintédanib
groupe (6-11 années: 75,0%, 12-17 années: 88,9%) et 84,6% dans le
placebo groupe
(6-11 années: 100%, 12-17 années: 77,8 %).

Là était Non primaire efficacité point final dans le étude.

Le critère d'évaluation secondaire pour la fonction pulmonaire était la
modification prévue du pourcentage de capacité vitale forcée (CVF). par
rapport au départ à la semaine 24 et à la semaine 52. La variation moyenne
ajustée par rapport au départ à la semaine 24 en % de CVF prédit était de 0,31
(IC à 95 % -2,36 à 2,98) dans le groupe nintédanib et de -0,89 (IC à 95 % -
4,61 à 2,82) dans le groupe nintédanib.groupe placebo, avec une différence

moyenne ajustée (IC à 95 %) du % de CVF prédit de 1,21 (IC à 95 % -3,40, 5.81) en faveur du nintédanib. À la semaine 52, la moyenne ajustée de la différence de changement par rapport à la valeur initiale dans CVF % prédit entre traitement groupes était 1,77 (95 % IC -4,70, 8,25).

Pour le critère d'évaluation prévu du pourcentage de CVF et un certain nombre d'autres critères d'évaluation exploratoires de l'efficacité, une valeur élevée variabilité dans réponse à traitement avec nintédanib était observé parmi pédiatrique les patients.

Sécurité secondaire points de terminaison inclus:

- Pourcentage de patients présentant des signes pathologiques de croissance épiphysaire apparus pendant le traitement placebo, qui était similaire dans tous les groupes de traitement à la semaine 24 (7,7 % dans les deux groupes de traitement groupes). Jusqu'à la semaine 52, le pourcentage de patients présentant des signes pathologiques était nintédanib/nintédanib : 11,5% et placebo/nintédanib : 15,4%.
- Pourcentage de patients présentant des résultats pathologiques apparus lors du traitement lors d'un examen dentaire ou l'imagerie, lequel était 46,2% dans le nintédanib groupe et 38,5% dans le placebo groupe en haut à semaine 24. Jusqu'à la semaine 52, le pourcentage de patients présentant des signes pathologiques était nintédanib/nintédanib : 50,0% et placebo/nintédanib : 46,2%.

Le européen Médicaments Agence a renoncé le obligation à soumettre le résultats de études avec NINTEFRA dans tous sous-ensembles de le pédiatrique

population dans FPI (voir section 4.2 pour information sur pédiatrique utiliser). L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec NINTEFRA dans la population pédiatrique de moins de 6 ans dans les MPI fibrosantes (voir rubrique 4.2 pour des informations sur pédiatrique utiliser).

4.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption

Le nintédanib a atteint les concentrations plasmatiques maximales environ 2 à 4 heures après l'administration orale, car capsule de gélatine molle dans des conditions nourries (plage de 0,5 à 8 h). La biodisponibilité absolue d'un 100 mg la dose était de 4,69 % (IC à 90 % : 3,615-6,078) chez des volontaires sains. L'absorption et la biodisponibilité sont diminuée par les effets du transporteur et un métabolisme de premier passage important. L'exposition au nintédanib a augmenté proportionnellement à la dose dans la plage posologique de 50 à 450 mg une fois par jour et de 150 à 300 mg deux fois par jour. Constant État plasma concentration étaient atteint dans un semaine de dosage à le dernier.

Après la prise alimentaire, l'exposition au nintédanib a augmenté d'environ 20 % par rapport à l'administration. sous à jeun conditions (IC : 95,3-152,5%) et absorption était retardé (médiann t_{max} à jeun : 2h00 h; nourris: 3h98).

Dans une étude in vitro, mélanger des gélules de nintédanib avec une petite quantité de compote de pommes ou de chocolat le pudding jusqu'à 15 minutes n'a eu aucun impact sur la qualité pharmaceutique. Gonflement et une déformation des capsules due à l'absorption d'eau par l'enveloppe de la capsule de gélatine a été observée avec temps d'exposition plus long aux

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

aliments mous. Par conséquent, prendre les gélules avec des aliments mous ne serait pas attendu à modifier le clinique effet quand pris immédiatement.

Distribution

Le nintédanib suit une cinétique de disposition au moins biphasique. Après une perfusion intraveineuse, un volume élevé de distribution (V_{ss} : 1 050 L, 45,0% gCV) était observé.

La liaison protéique *in vitro* du nintédanib dans le plasma humain était élevée, avec une fraction liée de 97,8 %.L'albumine sérique est considérée comme la principale protéine de liaison. Le nintédanib est distribué préférentiellement dans plasma avec un sang à plasma rapport de 0,869.

Biotransformation

La réaction métabolique la plus répandue pour le nintédanib est le clivage hydrolytique par les estérases, ce qui donne lieu à la libération libre du nintédanib.fragment acide BIBF 1202. BIBF 1202 est ensuite glucuronidé par l'uridine 5'-diphospho- glucuronosyltransférase enzymes (UGT) des enzymes, à savoir UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, et UGT 1A10 à BIBF 1202 glucuronide.

Seulement un mineure étendue de le biotransformation de nintédanib consistait de CAP les sentiers, avec

Le CYP 3A4 est l'enzyme prédominante impliquée. Le principal métabolite dépendant du CYP n'a pas pu être détecté dans le plasma dans l'étude ADME humaine. *In vitro*, le métabolisme dépendant du CYP était responsable environ 5 % contre environ 25 % de clivage de l'ester. Nintedanib, BIBF 1202 et BIBF 1202 glucuroniden'a pas non plus inhibé ni induit les enzymes CYP dans les

études précliniques. Interactions médicamenteuses entre nintédanib et CAP substrats, CAP des inhibiteurs, ou CAP inducteurs sont donc pas attendu.

Élimination

La clairance plasmatique totale après perfusion intraveineuse était élevée (CL : 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Urinaire l'excrétion de la substance active inchangée dans les 48 heures était d'environ 0,05 % de la dose (31,5 % gCV) après administration orale et environ 1,4 % de la dose (24,2 % gCV) après administration intraveineuse ; le rénal la clairance était de 20 mL/min (32,6 % gCV). La principale voie d'élimination de la radioactivité liée aux médicaments après oral administration de [¹⁴C] nintédanib était via fécal/biliaire excrétion (93,4% de dose, 2,61% gCV). La contribution de l'excrétion rénale à la clairance totale était faible (0,649 % de la dose, 26,3% gCV). La récupération globale a été considérée comme complète (au-dessus de 90 %) dans les 4 jours suivant l'administration. Le Terminal demi-vie de nintédanib était entre dix et 15 h (gCV % environ 50 %).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique (PK) du nintédanib peut être considérée comme linéaire par rapport au temps (c.-à-d. les données sur les doses peuvent être extrapolées aux données sur les doses multiples). L'accumulation sur plusieurs administrations était 1,04 fois pour la C_{max} et 1,38 fois pour l'AUC_τ. Les concentrations minimales de nintédanib sont restées stables pendant plus que un ans.

Transport

Le nintédanib est un substrat de la P-gp. Pour le potentiel d'interaction du nintédanib avec ce transporteur, voir paragraphe 4.5. Il a été démontré que le nintédanib n'est ni un substrat ni un inhibiteur de l'OATP-1B1, de l'OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ou MRP-2 *in vitro*. Le nintédanib n'était pas non plus un substrat de la BCRP. Seulement un faible potentiel inhibiteur sur OCT-1, BCRP et P-gp a été observé *in vitro*, ce qui est considéré comme étant de faible clinique pertinence. Le même s'applique pour nintédanib être un substrat de OCT-1.

Population pharmacocinétique analyse dans spécial populations

Les propriétés pharmacocinétiques du nintédanib étaient similaires chez les volontaires sains, les patients atteints de FPI, les patients atteints de autres MPI fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif, patients atteints de Sc-ILD et cancer les patients. Basé sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population (PopPK) chez des patients atteints de FPI et de cellules non à petites cellules.cancer du poumon (NSCLC) (N = 1 191) et des investigations descriptives, l'exposition au nintédanib n'a pas été influencée par le sexe (poids corporel corrigé), insuffisance rénale légère et modérée (estimée par créatinine autorisation), alcool consommation, ou P-gp génotype.

Les analyses PopPK ont indiqué des effets modérés sur l'exposition au nintédanib en fonction de l'âge, du poids corporel, et la race (voir ci-dessous). Sur la base de la forte variabilité interindividuelle de l'exposition observée, modérée effets sont considéré pas cliniquement pertinent (voir section 4.4).

Âge

L'exposition au nintédanib augmentait de manière linéaire avec l'âge. L'ASC_{τ,ss} a diminué de 16 % pour un patient de 45 ans et augmenté par 13% pour un 76 ans vieux patient relatif à un patient avec le médian âge de 62 années.

La tranche d'âge couverte par l'analyse allait de 29 à 85 ans ; environ 5% de la population était âgé de plus de 75 ans. Sur la base d'un modèle PopPK, une augmentation de l'exposition au nintédanib d'environ 20-25% était observé dans les patients ≥ 75 années par rapport avec les patients sous 65 années.

Pédiatrique population

Sur la base de l'analyse des données pharmacocinétiques de l'étude InPedILD (1199.337), l'administration orale de le nintédanib selon l'algorithme de dosage basé sur le poids a entraîné une exposition dans la plage observé chez les patients adultes. La moyenne géométrique observée AUC_{τ,ss} (coefficient de variation géométrique) les expositions étaient de 175 ng/mL·h (85,1 %) et de 167 ng/mL·h (83,6 %) chez 10 patients âgés de 6 à 11 ans vieux et 23 malades vieilli 12 à 17 années vieux, respectivement.

Corps poids

Une corrélation inverse entre le poids corporel et l'exposition au nintédanib a été observée. ASC_{τ,ss} augmenté de 25 % pour un patient de 50 kg (5^e centile) et diminué de 19 % pour un patient de 100 kg (95^{ème} centile) relatif à un patient avec le médian poids de 71,5 kg.

Course

L'exposition moyenne de la population au nintédanib était 33 à 50 % plus élevée chez les Chinois, les Taïwanais et les Indiens. patients et 16 % plus élevé chez les patients japonais, tandis qu'il était de 16 à 22 % plus faible chez les Coréens que chez les patients coréens. Caucasiens (poids corporel

corrigé). Les données sur les individus noirs étaient très limitées, mais de la même manière que pour les Caucasiens.

Hépatique déficience

Dans une étude de phase I dédiée à dose unique et comparée à des sujets sains, l'exposition au nintédanib basée sur C_{max} et AUC était 2,2 fois plus élevée chez les volontaires avec déficience hépatique bénigne (Child Pugh A ; IC à 90 % 1,3-3,7 pour la C_{max} et 1,2-3,8 pour l'ASC, respectivement). Chez les volontaires avec insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), l'exposition était 7,6 fois plus élevée sur la base de la C_{max} (IC à 90 % 4,4-13,2) et 8,7 fois plus élevée (IC à 90 % 5,7-13,1) sur la base de l'ASC, respectivement, par rapport aux patients sains. Les sujets avec une déficience hépatique grave (Child Pugh C) n'ont pas été étudiés.

Concomitant traitement avec pirféridone

Dans une étude pharmacocinétique dédiée, un traitement concomitant par le nintédanib et la pirféridone a été étudié chez des patients atteints de FPI. Le groupe 1 a reçu une dose unique de 150 mg de nintédanib avant et après l'augmentation à 801 mg de pirféridone trois fois par jour à l'état d'équilibre (N = 20 patients traités). Le groupe 2 a reçu un traitement à l'état d'équilibre de 801 mg de pirféridone trois fois par jour et a fait l'objet d'un profilage pharmacocinétique avant et après au moins 7 jours de co-traitement avec 150 mg de nintédanib deux fois tous les jours (N = 17 patients traités).

Dans le groupe 1, les ratios de moyennes géométriques ajustées (intervalle de confiance (IC) à 90 %) étaient de 93 % (57 % – 151 %) et 96 % (70 % – 131 %) pour la C_{max} et l' ASC_{0-tz} de nintédanib, respectivement (n = 12 pour comparaison intraindividuelle). Dans le groupe 2, les ratios de moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %) étaient de 97 % (86 % – 110 %) et 95 % (86 % – 106 %) pour la $C_{max,ss}$ et l' $ASC_{\tau,ss}$ de la pirfénidone, respectivement (n = 12 pour intraindividuel comparaison).

Sur la base de ces résultats, il n'existe aucune preuve d'une interaction médicamenteuse pharmacocinétique pertinente entre nintédanib et pirfénidone quand administré dans combinaison (voir section 4.4).

Concomitant traitement avec bosentan

Dans une étude pharmacocinétique dédiée, le traitement concomitant par NINTEFRA et le bosentan a été étudié chez des volontaires sains. Les sujets ont reçu une dose unique de 150 mg d'NINTEFRA avant et après plusieurs doses de 125 mg de bosentan deux fois par jour à l'état d'équilibre. Les ratios de moyennes géométriques ajustés (confiance à 90 % (IC)) étaient de 103 % (86 % – 124 %) et de 99 % (91 % – 107 %) pour la C_{max} et l' ASC_{0-tz} du nintédanib, respectivement (n = 13), ce qui indique que la co-administration du nintédanib avec le bosentan n'a pas modifié la pharmacocinétique de nintédanib.

Concomitant traitement avec oral hormonal contraceptifs

Dans une étude pharmacocinétique dédiée, des patientes atteintes de ScS-ILD ont reçu une dose unique d'une association de 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel avant et après l'administration biquotidienne de 150 mg de nintédanib pendant au moins 10 jours. Les ratios de moyennes géométriques ajustés (intervalle de confiance à 90 % (CI)) étaient 117% (108% – 127 % ;

C_{max}) et 101% (93 % – 111 % ; ASC_{0-tz}) pour éthinyloestradiol et 101 % (90 % – 113 % ; C_{max}) et 96 % (91 % – 102 % ; AUC_{0-tz}) pour le lévonorgestrel, respectivement (n = 15), ce qui indique que la co-administration du nintédanib n'a aucun effet pertinent sur l'exposition plasmatique du éthinyloestradiol et lévonorgestrel.

Exposition-réponse relation

Analyses exposition-réponse de patients atteints de FPI et d'autres MPI fibrosantes chroniques avec une évolution progressive phénotype, a indiqué une faible relation entre l'exposition plasmatique au nintédanib et l'ALT et/ou l'AST élévations. La dose réelle administrée pourrait être le meilleur indicateur du risque de développer une diarrhée de n'importe lequel intensité, même si plasma exposition comme risque déterminer facteur pourrait pas être gouverné dehors (voir section 4.4).

5.3 Préclinique sécurité données

Général toxicologie

Des études de toxicité à dose unique chez le rat et la souris ont indiqué un faible potentiel toxique aigu du nintédanib. Dans Dans des études toxicologiques à doses répétées chez de jeunes rats, des modifications irréversibles de l'émail et de la dentine ont été observées. dans les incisives à croissance rapide et continue, mais pas dans les prémolaires ou les molaires. De plus, l'épaississement de des plaques de croissance épiphysaires pendant les phases de croissance osseuse ont été observées et ont été réversibles après arrêt. Ces changements sont connus d'autres inhibiteurs du VEGFR-2 et peuvent être considérés comme des effets.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

Des diarrhées et des vomissements accompagnés d'une réduction de la consommation alimentaire et d'une perte de poids corporel ont été observés. observé dans toxicité études dans non-rongeurs.

Il n'y avait aucune preuve d'augmentation des enzymes hépatiques chez les rats, les chiens et les singes cynomolgus. Foie doux des augmentations d'enzymes, qui n'étaient pas dues à des effets indésirables graves tels que la diarrhée, ont seulement été observées dans rhésus singes.

la reproduction toxicité

Chez le rat, une létalité embryo-fœtale et des effets tératogènes ont été observés à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux des humains. exposition au MRHD de 150 mg deux fois par jour. Effets sur le développement du squelette axial et sur le développement de la super artères étaient aussi noté à sous-thérapeutique exposition les niveaux.

Chez le lapin, une létalité embryo-fœtale et des effets tératogènes ont été observés à une exposition d'environ 3 fois plus élevé qu'au MRHD mais effets équivoques sur le développement embryo-fœtal de l'axe axial squelette et le cœur étaient noté déjà à un exposition ci-dessous que à le MRHD de 150 mg deux fois tous les jours.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, les effets sur le développement prénatal et postnatal ont été vu à un exposition ci-dessous le MRHD.

Une étude de la fertilité masculine et du développement embryonnaire

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

précoce jusqu'à l'implantation chez le rat n'a pas révélé effets sur le mâle reproducteur tract et mâle la fertilité.

Chez le rat, de petites quantités de nintédanib radiomarqué et/ou de ses métabolites ont été excrétées dans le lait. ($\leq 0,5\%$ de le administré dose).

Les études de cancérogénicité d'une durée de deux ans chez la souris et le rat n'ont révélé aucune preuve d'effet cancérigène.potentiel de nintédanib.

Génotoxicité études indiqué Non mutagène potentiel pour nintédanib.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Contenu des capsules

triglycérides, à chaîne
moyennedur graisse
lécithine (soya) (E322)

Enveloppe

de la

capsule

Gélatine

glycérol

(85%)

dioxyde de titane

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

(E171) oxyde de
fer rouge (E172)
fer oxyde jaune
(E172)

Encre à
imprimer
gomme
laque
glaçage
oxyde de fer noir
(E172) propylène
glycol (E1520)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère vie

3 années

5.4 Spécial précautions pour stockage

Faire pas magasin au-dessus de 25 °C. Magasin dans le original emballer dans commande à protéger depuis humidité.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

5.5 Nature et Contenu de récipient

NINTEFRA 100 mg doux gélules

NINTEFRA 100 mg doux gélules sont disponible dans le suivant Tailles des paquets :

- 30 × 1 doux gélules dans aluminium/aluminium perforé unité dose ampoules
- 60 × 1 doux gélules dans aluminium/aluminium perforé unité dose ampoules

NINTEFRA 150 mg doux gélules

NINTEFRA 150 mg doux gélules sont disponible dans le suivant Tailles des paquets :

- 30 × 1 doux gélules dans aluminium/aluminium perforé unité dose ampoules
- 60 × 1 capsules molles sous plaquettes thermoformées

perforées en aluminium/aluminium pour dose unitaire Pas

tous paquet tailles peut être commercialisé.

5.6 Spécial précautions pour élimination et autre manutention

En cas de contact avec le contenu de la gélule, les mains doivent être lavées immédiatement avec beaucoup de eau (voir section 4.2).

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DU LOT
LIBÉRER**

- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT LA FOURNITURE ET UTILISER**

- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DU
COMMERCIALISATION AUTORISATION**

- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT PRODUIT**

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit).Caractéristiques, paragraphe 4.2).

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique sécurité mise à jour rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout subséquent mises à jour publié sur le européen médicaments portail Web.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT

- **Risque gestion plan (PMR)**

Le commercialisation autorisation titulaire (MAH) devoir effectuer le requis pharmacovigilance activités et interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché et n'importe

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

lequel convenu subséquent mises à jour de le RMP.

Un mis à jour PGR devrait être soumis :

- À le demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçus pouvant entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou résultant de un important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être atteint.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

ANNEXE III

**ÉTIQUETAGE ET EMBALLER
BROCHURE**

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

A. ÉTIQUETAGE

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON FOR BLISTER 150 mg****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

NINTEFRA 150 mg

capsules molles

nintédanib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque capsule contient 150 mg nintédanib (comme s'isoler).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contient soya lécithine. Voir brochure pour plus loin information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 × 1 doux gélules

60 × 1 doux gélules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

Oral utiliser.

Lire le emballer brochure avant utiliser.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de le vue et atteindre de enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Faire pas magasin au-dessus de 25 °C.

Magasin dans le original emballer dans commande à protéger depuis humidité.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**BLISTER 150 mg****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

NINTEFRA 150

mg gélules

nintédanib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Boehringer Ingelheim (logo)

3. EXPIRY DATE

EXP.

4. BATCH NUMBER

Parcelle

5. OTHER

Faire pas ouvrir avant utiliser.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

B. EMBALLER BROCHURE

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

**Emballer brochure: Information pour le
patient**

NINTEFRA 100 mg doux gélules
nintédanib

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car il contient important information pour toi.

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leur panneaux de maladie sont le même comme le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibles effets pas répertorié dans ce brochure. Voir section 4.

Quoi est dans ce brochure

1. Quoi NINTEFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre NINTEFRA
3. Comment à prendre NINTEFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin NINTEFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

1. Quoi NINTEFRA est et quoi il est utilisé pour

NINTEFRA contient le principe actif nintédanib, un médicament appartenant à

la classe des tyrosines.inhibiteurs de kinases, et il est utilisé pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), d'autres maladies chroniques. maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes (MPI) avec un phénotype progressif et une sclérose systémique associé interstitiel poumon maladie (SSc-ILD) dans adultes.

Idiopathique pulmonaire fibrose (FPI)

La FPI est une affection dans laquelle les tissus de vos poumons s'épaississent, se raidissent et se cicatrisent au fil du temps. Comme En conséquence, les cicatrices réduisent la capacité de transférer l'oxygène des poumons vers la circulation sanguine. devient difficile à respirer profondément. NINTEFRA aide à réduire plus loin cicatrisation et raidissement de le poumons.

Autre chronique fibrose interstitiel poumon maladies (ILD) avec un progressive phénotype

Outre la FPI, il existe d'autres conditions dans lesquelles les tissus de vos poumons deviennent épaissis, raides et cicatrisée avec le temps (fibrose pulmonaire) et ne cesse de s'aggraver (phénotype progressif). Exemples de ceux-ci les affections sont la pneumopathie d'hypersensibilité, les MPI auto-immunes (par exemple la polyarthrite rhumatoïde associée PID), pneumonie interstitielle idiopathique non spécifique, pneumonie interstitielle idiopathique inclassable, et autre ILD. NINTEFRA aide à réduire plus loin cicatrisation et raidissement de le poumons.

Systémique sclérose associé interstitiel poumon maladie (SSc-ILD)

La sclérose systémique (SSc), également connue sous le nom de sclérodermie, est une maladie auto-immune chronique rare qui touchetissu conjonctif dans de nombreuses parties du corps. La ScS provoque une fibrose (cicatrisation et

raidissement) de la peau et d'autres organes internes tels que les poumons. Lorsque les poumons sont atteints de fibrose, on parle de maladie pulmonaire interstitielle (MPI), c'est pourquoi cette affection est appelée SSc-ILD. La fibrose dans les poumons réduit la capacité à transférer l'oxygène dans le sang, et la capacité de respiration est réduite. NINTEFRA aide à réduire plus loin la cicatrisation et le raidissement de la peau.

2. Ce que vous devez savoir avant de prendre NINTEFRA

NINTEFRA

- si vous êtes enceinte,
 - si vous êtes allergique à la nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à n'importe lequel des autres ingrédients de ce médicament
- (répertoriés dans la section 6).

Avertissements et précautions

Parlez à votre médecin ou pharmacien avant de prendre NINTEFRA,

- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie,
- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux, ou si une quantité accrue de protéines a été détectée dans votre urine,
- si vous avez ou avez eu des problèmes de saignement,
- si vous prenez des médicaments anticoagulants (tels que la warfarine, le phénprocoumone ou l'héparine) pour prévenir la coagulation du sang,
- si vous prenez de la pifénidone, car cela peut augmenter le risque de diarrhée, de nausées, de vomissements et de problèmes de foie,
- si vous avez ou avez eu des problèmes avec votre cœur (par exemple une crise cardiaque),
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale. La nintédanib peut affecter la façon dont vos plaies guérissent. Donc, votre traitement par NINTEFRA sera généralement arrêté pendant un certain temps si vous subissez une intervention chirurgicale. Votre médecin décidera quand

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

- à CV ton traitement avec ce médecine.
- si toi avoir haut sang pression,
 - si vous avez une pression artérielle anormalement élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (pression pulmonaire hypertension),
 - si vous avez ou avez eu un anévrisme (hypertrophie et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou un larme dans un sang navire mur.

Sur la base de ces informations, votre médecin pourra effectuer des analyses de sang, par exemple pour vérifier votre foie. fonction. Votre médecin discutera avec vous des résultats de ces tests et décidera si vous pouvez recevoir NINTEFRA.

Informez votre médecin immédiatement lorsque vous prenez ce médicament,

- si vous obtenez diarrhée. Traiter la diarrhée tôt est important (voir section 4);
- si vous vomissez ou sentez malade (nausée);
- si vous présentez des symptômes inexpliqués tels qu'un jaunissement de votre peau ou de la partie blanche de vos yeux (jaunisse), urine foncée ou brune (couleur thé), douleur dans la partie supérieure droite de l'estomac. (abdomen), des saignements ou des ecchymoses plus facilement que la normale, ou une sensation de fatigue. Cela pourrait être des symptômes de graves problèmes de foie;
- si vous ressentez des douleurs intenses à l'estomac, de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements ou une rigidité abdominale ou des ballonnements, car ceux-ci pourraient être les symptômes d'une perforation de la paroi de votre intestin (« gastro-intestinal perforation'). Informez également votre médecin si vous avez déjà eu des ulcères gastro-duodénaux ou une maladie diverticulaire, ou si vous êtes en

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

- concomitance avec des médicaments anti-inflammatoires (AINS) (utilisés pour traiter le soulagement de la douleur et gonflement) ou stéroïdes (utilisé pour inflammation et allergies), comme ce peut augmenter ce risque;
- si vous ressentez une combinaison de douleurs intenses ou de crampes à l'estomac et de sang rouge dans vos selles ou diarrhée comme ces pourrait être symptômes de un intestin inflammation depuis inadéquat sang fournir;
 - si vous ressentez une douleur, un gonflement, une rougeur ou une chaleur dans un membre, car cela pourrait être le symptôme d'une hémorragie caillot dans un de ton veines (un taper de sang navire);
 - si vous ressentez une pression ou une douleur dans la poitrine, généralement du côté gauche du corps, une douleur au cou, à la mâchoire, épaule ou bras, un rythme cardiaque rapide, un essoufflement, des nausées, des vomissements, comme cela pourrait être symptômes de un cœur attaque;
 - si toi avoir n'importe lequel majeur saignement.
 - si vous ressentez des ecchymoses, des saignements, de la fièvre, de la fatigue et de la confusion. Cela peut être un signe de dommage à sang navires connu comme thrombotique microangiopathie (TMA).

Enfants et adolescents

NINTEFRA devrait pas être pris par enfants et adolescents sous 18 années de âge.

Autre médicaments et NINTEFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicaments, y compris à base de plantes médicaments et médicaments obtenu sans un ordonnance.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

NINTEFRA peut interagir avec certains autres médicaments. Les suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent

augmenter les taux de nintédanib dans votre sang, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires (voir section 4) :

- un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques (kétoconazole)
- un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes (érythromycine)
- un médicament qui affecte votre système immunitaire (cyclosporine)

Les médicaments suivants sont des exemples qui peuvent abaisser les taux de nintédanib dans votre sang et donc réduire l'efficacité de NINTEFRA :

- un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose (rifampicine)
- des médicaments pour traiter les convulsions (carbamazépine, phénytoïne)
- un médicament à base de plantes pour traiter la dépression (St. Jean moût)

Grossesse et allaitement maternel

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez à votre médecin ou pharmacien pour conseil avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Faire pas prendre ce médicament pendant la grossesse, car cela peut nuire à votre bébé et causer des défauts de naissance.

Vous devez faire un test de grossesse pour vous assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par NINTEFRA. S'il te plaît, parlez-en à votre médecin.

La contraception

- Les femmes susceptibles de devenir enceintes doivent utiliser une méthode contraceptive très efficace pour prévenir une grossesse lorsqu'elles commencent à prendre NINTEFRA, pendant qu'elles

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

prennent NINTEFRA et pendant au moins 3 mois après arrêt
traitement.

- Toi devrait discuter le la plupart approprié méthodes de la contraception pour toi avec ton médecin.
- Les vomissements et/ou la diarrhée ou d'autres troubles gastro-intestinaux peuvent affecter l'absorption des médicaments par voie orale. hormonal les contraceptifs, tel comme naissance contrôle des pilules, et peut réduire leur efficacité.

Par conséquent, si vous en souffrez, parlez-en à votre médecin pour discuter d'une alternative plus appropriée. méthode de la contraception.

- Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous tombez enceinte ou si vous pensez l'être. enceinte pendant traitement avec NINTEFRA.

Allaitement maternel

N'allaites pas pendant le traitement par NINTEFRA car il pourrait y avoir un risque de danger pour le bébé allaité. enfant.

Conduite et en utilisant Machines

NINTEFRA peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous ne devriez pas conduire ou utiliser Machines si toi sentir malade.

NINTEFRA contient soya lécithine

Si toi sont allergique à soya ou arachide, faire pas prendre ce médecine (voir section 2).

3. Comment à prendre NINTEFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si toi sont pas bien sûr.

Prendre les gélules deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour, pendant exemple une gélule le matin et une gélule le soir. Cela garantit qu'un montant constant de nintédanib est maintenu dans votre circulation sanguine. Avalez les gélules entières avec de l'eau et ne mâcher les capsules. Il est recommandé de prendre les gélules avec de la nourriture, c'est-à-dire pendant ou immédiatement avant ou après un repas. Faire pas ouvrir ou écraser le capsule (voir section 5).

Adultes

La dose recommandée est d'une capsule de 100 mg deux fois par jour (un total de 200 mg par jour). Faire pas prendre plus que le recommandé dose de deux NINTEFRA 100 mg gélules par jour.

Si vous ne tolérez pas la dose recommandée de deux gélules NINTEFRA 100 mg par jour (voir rubriques éventuelles). effets mentionnés à la rubrique 4), votre médecin pourra vous conseiller d'arrêter de prendre ce médicament. Ne réduisez pas la dose ou arrêt le traitement par toi-même sans consultant ton médecin d'abord.

Si toi prendre plus NINTEFRA que toi devrait

Contact ton médecin ou pharmacien immédiatement.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

Si toi oublier à prendre NINTEFRA

Ne prenez pas deux gélules ensemble si vous avez oublié de prendre votre dose précédente. Tu devrais prendre votre prochaine dose d'NINTEFRA comme prévu à la prochaine heure programmée recommandée par votre médecin ou pharmacien.

Si toi arrêt prise NINTEFRA

N'arrêtez pas de prendre NINTEFRA sans consulter au préalable votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, comme long comme ton médecin prescrit il pour toi.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander ton médecin ou pharmacien.

4. Possible côté effets

Comme tous médicaments, ce médecine peut cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient eux.

Toi besoin à payer spécial attention si toi obtenir le suivant côté effets pendant traitement avec NINTEFRA :

Diarrhée (*très commun, peut affecter plus que 1 dans dix personnes*):

La diarrhée peut entraîner une déshydratation : une perte de liquide et de sels importants (électrolytes, comme le sodium ou potassium) de votre corps. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquides et contactez votre

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

médecin immédiatement. Commencer un traitement antidiarrhéique approprié, par exemple avec du lopéramide, dès possible.

Le suivant autre côté effets étaient observé pendant traitement avec ce médecine.

Parlez à votre médecin si vous

ressentez des effets secondaires.

Idiopathique pulmonaire fibrose

(FPI)

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- Sentiment malade (nausée)
- Douleur dans le inférieur corps (abdomen)
- Anormal foie test résultats

Commun côté effets (peut affecter en haut à 1 dans dix personnes)

- Vomissement
- Perte de appétit
- Poids perte
- Saignement
- Éruption cutanée
- Mal de tête

Rare côté effets (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes)

- Pancréatite
- Inflammation de le grand intestin
- Sérieux foie problèmes
- Faible plaquette compter (thrombocytopénie)
- Haut sang pression (hypertension)
- Jaunisse, que est un jaune couleur à le peau et blancs de le yeux exigible à haut les niveaux de bilirubine

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

- Démangeaison
- Crise cardiaque
- Cheveux perte (alopécie)
- Augmenté montant de protéine dans ton urine (protéinurie)

Pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données)

- Rénal échec
- Un élargissement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et artère dissection)

Autre chronique fibrose interstitiel poumon maladies (ILD) avec un progressive phénotype

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- Sentiment malade (nausée)
- Vomissement
- Perte de appétit
- Douleur dans le inférieur corps (abdomen)
- Anormal foie test résultats

Commun côté effets (peut affecter en haut à 1 dans dix personnes)

- Poids perte
- Haut sang pression (hypertension)
- Saignement
- Sérieux foie problèmes
- Éruption cutanée
- Mal de tête

Rare côté effets (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes)

- Pancréatite
- Inflammation de le grand intestin
- Faible plaquette compter (thrombocytopénie)
- Jaunisse, que est un jaune couleur à le peau et blancs de le yeux exigible à haut les niveaux de bilirubine
- Démangeaison
- Cœur attaque
- Cheveux perte (alopécie)

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

- Augmenté montant de protéine dans ton urine (protéinurie)

Pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données)

- Rénal échec
- Un élargissement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et artère dissection)

Systemique sclérose associé interstitiel poumon maladie (SSc-ILD)

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- Sentiment malade (nausée)
- Vomissement
- Douleur dans le inférieur corps (abdomen)
- Anormal foie test résultats

Commun côté effets (peut affecter en haut à 1 dans dix personnes)

- Saignement
- Haut sang pression (hypertension)
- Perte de appétit
- Poids perte
- Mal de tête

Rare côté effets (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes)

- Inflammation de le grand intestin
- Sérieux foie problèmes
- Rénal échec
- Faible plaquette compter (thrombocytopenie)
- Éruption cutanée
- Démangeaison

Pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données)

- Cœur attaque
- Pancréatite
- Jaunisse, que est un jaune couleur à le peau et blancs de le yeux exigible à haut les niveaux de bilirubine

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

- Un élargissement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et artère dissection)
- Cheveux perte (alopécie)
- Augmenté montant de protéine dans ton urine (protéinurie)

Rapports de côté effets

Si tu en obtenir Effets secondaires, parler à votre médecin ou pharmacien. Ceci comprend tous les effets secondaires possibles non répertorié dans ce dépliant. Toi peut également signaler Effets secondaires directement via le système national de reporting énumérées à l'Annexe V. En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médecine.

5. Comment à magasin NINTEFRA

Garder ce médecine dehors de le vue et atteindre de enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette. L'expirationdate fait référence à le dernier jour de que mois.

Faire pas magasin NINTEFRA au-dessus de 25°C.

Magasin dans le original emballer dans commande à protéger depuis humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette contenant les

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

gélules est ouverte ou qu'une gélule est cassé.

Si vous êtes en contact avec le contenu de la capsule, lavez-vous immédiatement les mains avec beaucoup d'eau (voir section 3).

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments. Ne plus long utiliser. Ces mesures volontairement aident à protéger l'environnement.

6. Contenu du pack et autres

Informations Quoi NINTEFRA contient

- Le principe actif est le nintédanib. Chaque capsule contient 100 mg de nintédanib (comme substance isolée).
- Les autres ingrédients sont:
Capsule remplie : Triglycérides, chaîne moyenne, dur graisse, soja lécithine (E322) (voir section 2)
Enveloppe de la capsule : Gélatine, glycérol (85%), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), fer oxyde jaune (E172)
Impression encre : Gomme-laque glaçage, fer oxyde noir (E172), propylène glycol (E1520)

Quoi NINTEFRA regardez comme et Contenu de le paquet

Les gélules NINTEFRA 100 mg sont des gélules molles oblongues, opaques, de couleur pêche, portant l'inscription imprimée sur une face dans le noir avec le Boehringer Ingelheim entreprise symbole et le chiffre "100".

Deux tailles de conditionnement de NINTEFRA 100 mg gélules sont disponibles :

- 30 x 1 douces gélules dans aluminium/aluminium perforé unité dose ampoules
- 60 x 1 capsules molles sous plaquettes thermoformées

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

**Emballer brochure: Information pour le
patient**

NINTEFRA 150 mg doux gélules
nintédanib

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car il contient importante information pour toi.

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leur panneaux de maladie sont le même comme le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibles effets pas répertorié dans ce brochure. Voir section 4.

Quoi est dans ce brochure

1. Quoi NINTEFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre NINTEFRA
3. Comment à prendre NINTEFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin NINTEFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

1. Quoi NINTEFRA est et quoi il est utilisé pour

NINTEFRA contient le principe actif nintédanib, un médicament appartenant à

la classe des tyrosines.inhibiteurs de kinases, et il est utilisé pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), d'autres maladies chroniques. maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes (MPI) avec un phénotype progressif et une sclérose systémique associé interstitiel poumon maladie (SSc-ILD) dans adultes.

Idiopathique pulmonaire fibrose (FPI)

La FPI est une affection dans laquelle les tissus de vos poumons s'épaississent, se raidissent et se cicatrisent au fil du temps. Comme En conséquence, les cicatrices réduisent la capacité de transférer l'oxygène des poumons vers la circulation sanguine. devient difficile à respirer profondément. NINTEFRA aide à réduire plus loin cicatrisation et raidissement de le poumons.

Autre chronique fibrose interstitiel poumon maladies (ILD) avec un progressive phénotype

Outre la FPI, il existe d'autres conditions dans lesquelles les tissus de vos poumons deviennent épaissis, raides et cicatrisée avec le temps (fibrose pulmonaire) et ne cesse de s'aggraver (phénotype progressif). Exemples de ceux-ci les affections sont la pneumopathie d'hypersensibilité, les MPI auto-immunes (par exemple la polyarthrite rhumatoïde associée PID), pneumonie interstitielle idiopathique non spécifique, pneumonie interstitielle idiopathique inclassable, et autre ILD. NINTEFRA aide à réduire plus loin cicatrisation et raidissement de le poumons.

Systémique sclérose associé interstitiel poumon maladie (SSc-ILD)

La sclérose systémique (SSc), également connue sous le nom de sclérodermie, est une maladie auto-immune chronique rare qui touchetissu conjonctif dans de nombreuses parties du corps. La ScS provoque une fibrose (cicatrisation et

raidissement) de la peau et d'autres organes internes tels que les poumons. Lorsque les poumons sont atteints de fibrose, on parle de maladie pulmonaire interstitielle (MPI), c'est pourquoi cette affection est appelée SSc-ILD. La fibrose dans les poumons réduit la capacité à transférer l'oxygène dans le sang, et la capacité de respiration est réduite. NINTEFRA aide à réduire plus loin la cicatrisation et le raidissement de la peau.

2. Ce que vous devez savoir avant de prendre NINTEFRA

NINTEFRA

- si vous êtes enceinte,
- si vous êtes allergique à la nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à n'importe lequel des autres ingrédients de ce médicament

(répertoriés dans la section 6).

Avertissements et précautions

Parlez à votre médecin ou pharmacien avant de prendre NINTEFRA,

- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie,
- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux, ou si une quantité accrue de protéines a été détectée dans votre urine,
- si vous avez ou avez eu des problèmes de saignement,
- si vous prenez des médicaments anticoagulants (tels que la warfarine, le phénprocoumone ou l'héparine) pour prévenir la coagulation du sang,
- si vous prenez de la pifénidone, car cela peut augmenter le risque de diarrhée, de nausées, de vomissements et de problèmes de foie,
- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques (par exemple une crise cardiaque),
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale. La nintédanib peut affecter la façon dont vos plaies guérissent. Donc, votre traitement par NINTEFRA sera généralement arrêté pendant un certain temps si vous subissez une intervention chirurgicale. Votre médecin décidera quand

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

- à CV ton traitement avec ce médecine.
- si toi avoir haut sang pression,
 - si vous avez une pression artérielle anormalement élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (pression pulmonaire hypertension),
 - si vous avez ou avez eu un anévrisme (hypertrophie et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou un larme dans un sang navire mur.

Sur la base de ces informations, votre médecin pourra effectuer des analyses de sang, par exemple pour vérifier votre foie. fonction. Votre médecin discutera avec vous des résultats de ces tests et décidera si vous pouvez recevoir NINTEFRA.

Informez votre médecin immédiatement lorsque vous prenez ce médicament,

- si vous obtenez diarrhée. Traiter la diarrhée tôt est important (voir section 4);
- si vous vomissez ou sentez malade (nausée);
- si vous présentez des symptômes inexpliqués tels qu'un jaunissement de votre peau ou de la partie blanche de vos yeux (jaunisse), urine foncée ou brune (couleur thé), douleur dans la partie supérieure droite de l'estomac. (abdomen), des saignements ou des ecchymoses plus facilement que la normale, ou une sensation de fatigue. Cela pourrait être des symptômes de graves problèmes de foie;
- si vous ressentez des douleurs intenses à l'estomac, de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements ou une rigidité abdominale ou des ballonnements, car ceux-ci pourraient être les symptômes d'une perforation de la paroi de votre intestin (« gastro-intestinal perforation'). Informez également votre médecin si vous avez déjà eu des ulcères gastroduodénaux ou une maladie diverticulaire, ou si vous êtes en

- concomitance avec des médicaments anti-inflammatoires (AINS) (utilisés pour traiter le soulagement de la douleur et gonflement) ou stéroïdes (utilisé pour inflammation et allergies), comme ce peut augmenter ce risque;
- si vous ressentez une combinaison de douleurs intenses ou de crampes à l'estomac et de sang rouge dans vos selles ou diarrhée comme ces pourrait être symptômes de un intestin inflammation depuis inadéquat sang fournir;
 - si vous ressentez une douleur, un gonflement, une rougeur ou une chaleur dans un membre, car cela pourrait être le symptôme d'une hémorragie caillot dans un de ton veines (un taper de sang navire);
 - si vous ressentez une pression ou une douleur dans la poitrine, généralement du côté gauche du corps, une douleur au cou, à la mâchoire, épaule ou bras, un rythme cardiaque rapide, un essoufflement, des nausées, des vomissements, comme cela pourrait être symptômes de un cœur attaque;
 - si toi avoir n'importe lequel majeur saignement.
 - si vous ressentez des ecchymoses, des saignements, de la fièvre, de la fatigue et de la confusion. Cela peut être un signe de dommage à sang navires connu comme thrombotique microangiopathie (TMA).

Enfants et adolescents

NINTEFRA devrait pas être pris par enfants et adolescents sous 18 années de âge.

Autre médicaments et NINTEFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicaments, y compris à base de plantes médicaments et médicaments obtenu sans un ordonnance.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

NINTEFRA peut interagir avec certains autres médicaments. Les suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent

augmenter les taux de nintédanib dans votre sang, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires (voir section 4) :

- un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques (kétoconazole)
- un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes (érythromycine)
- un médicament qui affecte votre système immunitaire (cyclosporine)

Les médicaments suivants sont des exemples qui peuvent abaisser les taux de nintédanib dans votre sang et donc réduire l'efficacité de NINTEFRA :

- un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose (rifampicine)
- des médicaments pour traiter les convulsions (carbamazépine, phénytoïne)
- un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression (St. Jean moût)

Grossesse et allaitement maternel

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez à votre médecin ou pharmacien pour un conseil avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Néanmoins, ne prenez pas ce médicament pendant la grossesse, car il peut nuire à votre bébé et causer des naissances défectueuses.

Vous devez faire un test de grossesse pour vous assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par NINTEFRA. S'il vous plaît, parlez-en à votre médecin.

La contraception

- Les femmes susceptibles de devenir enceintes doivent utiliser une méthode contraceptive très efficace pour prévenir une grossesse lorsqu'elles commencent à prendre NINTEFRA pendant qu'elles

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

prennent NINTEFRA et pendant au moins 3 mois après arrêt traitement.

- Toi devrait discuter le la plupart approprié méthodes de la contraception pour toi avec ton médecin.
- Les vomissements et/ou la diarrhée ou d'autres troubles gastro-intestinaux peuvent affecter l'absorption des médicaments par voie orale. hormonal les contraceptifs, tel comme naissance contrôle des pilules, et peut réduire leur efficacité.

Par conséquent, si vous en souffrez, parlez-en à votre médecin pour discuter d'une alternative plus appropriée. méthode de la contraception.

- Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous tombez enceinte ou si vous pensez l'être.enceinte pendant traitement avec NINTEFRA.

Allaitement maternel

N'allaites pas pendant le traitement par NINTEFRA car il pourrait y avoir un risque de danger pour le bébé allaité.enfant.

Conduite et en utilisant Machines

NINTEFRA peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous ne devriez pas conduire ou utiliser Machines si toi sentir malade.

NINTEFRA contient soya lécithine

Si toi sont allergique à soya ou arachide, faire pas prendre ce médecine (voir section 2).

3. Comment à prendre NINTEFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si toi sont pas bien sûr.

Prendre les gélules deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour, pendant exemple une gélule le matin et une gélule le soir. Cela garantit qu'un montant constant de nintédanib est maintenu dans votre circulation sanguine. Avalez les gélules entières avec de l'eau et ne mâcher les capsules. Il est recommandé de prendre les gélules avec de la nourriture, c'est-à-dire pendant ou immédiatement avant ou après un repas. Faire pas ouvrir ou écraser le capsule (voir section 5).

Adultes

La dose recommandée est d'une capsule de 150 mg deux fois par jour (un total de 300 mg par jour). Faire pas prendre plus que le recommandé dose de deux NINTEFRA 150 mg gélules par jour.

Si vous ne tolérez pas la dose recommandée de deux gélules NINTEFRA 150 mg par jour (voir rubriques éventuelles). effets mentionnés à la rubrique 4), votre médecin pourra réduire la dose quotidienne d'NINTEFRA. Ne réduisez pas la dose et n'arrêtez pas le traitement. traitement par toi-même sans consultant ton médecin d'abord.

Votre médecin peut réduire votre dose recommandée à deux fois 100 mg par jour (un total de 200 mg par jour). jour). Dans ce cas, votre médecin vous

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

prescrira NINTEFRA 100 mg gélules pour votre traitement. Ne prenez pas plus que la dose recommandée de deux gélules NINTEFRA 100 mg par jour si votre dose quotidienne a été réduite à 200mg par jour.

Si toi prendre plus NINTEFRA que toi devrait
Contact ton médecin ou pharmacien immédiatement.

Si toi oublier à prendre NINTEFRA

Ne prenez pas deux gélules ensemble si vous avez oublié de prendre votre dose précédente. Tu devrais prendre votre prochaine dose d'NINTEFRA comme prévu à la prochaine heure programmée recommandée par votre médecin ou pharmacien.

Si toi arrêt prise NINTEFRA

N'arrêtez pas de prendre NINTEFRA sans consulter au préalable votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, comme long comme ton médecin prescrit il pour toi.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander ton médecin ou pharmacien.

4. Possible côté effets

Comme tous médicaments, ce médecine peut cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient eux.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

Toi besoin à payer spécial attention si toi obtenir le suivant côté effets pendant traitement avec NINTEFRA :

Diarrhée (*très commun, peut affecter plus que 1 dans dix personnes*):

La diarrhée peut entraîner une déshydratation : une perte de liquide et de sels importants (électrolytes, comme le sodium ou potassium) de votre corps. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquides et contactez votre médecin immédiatement. Commencer un traitement antidiarrhéique approprié, par exemple avec du lopéramide, dès possible.

Le suivant autre côté effets étaient observé pendant traitement avec ce médecine.

Parlez à votre médecin si vous

ressentez des effets secondaires.

Idiopathique pulmonaire fibrose

(FPI)

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- Sentiment malade (nausée)
- Douleur dans le inférieur corps (abdomen)
- Anormal foie test résultats.

Commun côté effets (peut affecter en haut à 1 dans dix personnes)

- Vomissement
- Perte de appétit
- Poids perte
- Saignement
- Éruption cutanée

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

- Mal de tête
- Rare côté effets (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes)*
- Pancréatite
 - Inflammation de le grand intestin
 - Sérieux foie problèmes
 - Faible plaquette compter (thrombocytopénie)
 - Haut sang pression (hypertension)
 - Jaunisse, que est un jaune couleur à le peau et blancs de le yeux exigible à haut les niveaux de bilirubine
 - Démangeaison
 - Crise cardiaque
 - Cheveux perte (alopécie)
 - Augmenté montant de protéine dans ton urine (protéinurie)

Pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données)

- Rénal échec
- Un élargissement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et artère dissection)

Autre chronique fibrose interstitiel poumon maladies (ILD) avec un progressive phénotype

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- Sentiment malade (nausée)
- Vomissement
- Perte de appétit
- Douleur dans le inférieur corps (abdomen)
- Anormal foie test résultats

Commun côté effets (peut affecter en haut à 1 dans dix personnes)

- Poids perte
- Haut sang pression (hypertension)
- Saignement
- Sérieux foie problèmes
- Éruption cutanée
- Mal de tête

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

Rare côté effets (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes)

- Pancréatite
- Inflammation de le grand intestin
- Faible plaquette compter (thrombocytopénie)
- Jaunisse, que est un jaune couleur à le peau et blancs de le yeux exigible à haut les niveaux de bilirubine
- Démangeaison
- Cœur attaque
- Cheveux perte (alopécie)
- Augmenté montant de protéine dans ton urine (protéinurie)

Pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données)

- Rénal échec
- Un élargissement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et artère dissection)

Systemique sclérose associé interstitiel poumon maladie (SSc-ILD)

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans dix personnes)

- Sentiment malade (nausée)
- Vomissement
- Douleur dans le inférieur corps (abdomen)
- Anormal foie test résultats

Commun côté effets (peut affecter en haut à 1 dans dix personnes)

- Saignement
- Haut sang pression (hypertension)
- Perte de appétit
- Poids perte
- Mal de tête

Rare côté effets (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes)

- Inflammation de le grand intestin
- Sérieux foie problèmes
- Rénal échec
- Faible plaquette compter (thrombocytopénie)
- Éruption cutanée
- Démangeaison

Pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données)

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

- Cœur attaque
- Pancréatite
- Jaunisse, que est un jaune couleur à le peau et blancs de le yeux exigible à haut les niveaux de bilirubine
- Un élargissement et un affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou une déchirure de la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Cheveux perte (alopécie)
- Augmenté montant de protéine dans ton urine (protéinurie)

Rapports de côté effets

Si tu en obtenir Effets secondaires, parler à votre médecin ou pharmacien. Ceci comprend tous les effets secondaires possibles non répertorié dans ce dépliant. Toi peut également signaler Effets secondaires directement via le système national de reporting énumérées à l'Annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médecine.

5. Comment à magasin NINTEFRA

Garder ce médecine dehors de le vue et atteindre de enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette. L'expiration date fait référence à le dernier jour de que mois.

Faire pas magasin NINTEFRA au-dessus de 25 °C.

Magasin dans le original emballer dans commande à protéger depuis humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette contenant les gélules est ouverte ou qu'une gélule est cassé.

Nintédanib 100 mg & Nintédanib 150 mg

Si vous êtes en contact avec le contenu de la capsule, lavez-vous immédiatement les mains avec beaucoup d'eau (voir section 3).

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments. Ne plus long utiliser. Ces mesures volontairement aide protéger le environnement.

6. Contenu du pack et autres

Informations Quoi NINTEFRA contient

- Le actif substance est nintédanib. Chaque capsule contient 150 mg nintédanib (comme s'isoler).
- Les autres ingrédients sont:
Capsule remplie : Triglycérides, chaîne moyenne, dur graisse, soya lécithine (E322) (voir section 2)

Enveloppe de la capsule : Gélatine, glycérol (85%), dioxyde de titane

(E171), oxyde de fer rouge (E172), fer oxyde jaune (E172)

Impression encre : Gomme-laque glaçage, fer oxyde noir (E172), propylène glycol (E1520)

-