

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ofev 100 mg capsule molli

Ofev 150 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Ofev 100 mg capsule molli

Ogni capsula molle contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).

### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula molle da 100 mg contiene 1,2 mg di lecitina di soia.

### Ofev 150 mg capsule molli

Ogni capsula molle contiene 150 mg di nintedanib (come esilato).

### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula molle da 150 mg contiene 1,8 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli (capsule).

### Ofev 100 mg capsule molli

Ofev 100 mg capsule molli sono capsule color pesca, opache, oblunghe, di gelatina molle (circa 16 x 6 mm), su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "100".

### Ofev 150 mg capsule molli

Ofev 150 mg capsule molli sono capsule color marrone, opache, oblunghe, di gelatina molle (circa 18 x 7 mm), su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "150".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ofev è indicato negli adulti per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

Ofev è inoltre indicato negli adulti per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo (vedere paragrafo 5.1).

Ofev è indicato negli adulti per il trattamento della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella gestione di malattie per cui Ofev è approvato.

## Posologia

### *Adulti*

La dose raccomandata è 150 mg di nintedanib due volte al giorno somministrata a circa 12 ore di distanza.

La dose da 100 mg due volte al giorno è raccomandata solo nei pazienti che non tollerano la dose da 150 mg due volte al giorno.

Se viene dimenticata una dose, la somministrazione successiva deve essere effettuata all'orario previsto della dose raccomandata. Se viene saltata una dose, il paziente non deve prendere una dose aggiuntiva. La dose massima giornaliera raccomandata di 300 mg non deve essere superata.

### *Aggiustamenti della dose*

In aggiunta al trattamento sintomatico quando applicabile, la gestione delle reazioni avverse a Ofev (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) può prevedere la riduzione della dose e la sospensione temporanea del trattamento finché la specifica reazione avversa non ritorna a livelli che consentono il proseguimento della terapia. Il trattamento con Ofev può essere ripreso alla dose intera (150 mg due volte al giorno nei pazienti adulti) o ad una dose ridotta (100 mg due volte al giorno nei pazienti adulti). Se il paziente adulto non tollera 100 mg due volte al giorno, il trattamento con Ofev deve essere interrotto.

Se diarrea, nausea e/o vomito persistono nonostante una terapia di supporto appropriata (inclusa la terapia antiemetica) può essere necessaria la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Il trattamento può essere ripreso ad una dose ridotta (100 mg due volte al giorno nei pazienti adulti) o alla dose intera (150 mg due volte al giorno nei pazienti adulti). In caso di diarrea, nausea e/o vomito severi e persistenti nonostante il trattamento sintomatico, la terapia con Ofev deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

In caso di sospensione dovuta all'aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) o dell'alanina aminotransferasi (ALT) > 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN), quando le transaminasi sono tornate a valori basali il trattamento con Ofev può essere reintrodotta a una dose ridotta (100 mg due volte al giorno nei pazienti adulti) che può essere successivamente aumentata alla dose intera (150 mg due volte al giorno nei pazienti adulti) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (≥ 65 anni)*

Globalmente nei pazienti anziani non sono state osservate differenze nella sicurezza e nell'efficacia. Non è necessario l'aggiustamento della dose *a priori* nei pazienti anziani. Nei pazienti di età ≥ 75 anni è più probabile che sia necessaria la riduzione della dose per gestire gli effetti avversi (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti adulti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) la dose raccomandata di Ofev è 100 mg due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A), deve essere presa in considerazione la sospensione temporanea o l'interruzione del trattamento per la gestione delle reazioni avverse. La sicurezza e l'efficacia di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica classificata come Child Pugh B e C. Il trattamento con Ofev dei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) e severa (Child Pugh C) non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Nintedanib non deve essere usato nei bambini (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

### Modo di somministrazione

Ofev è per uso orale. Le capsule devono essere assunte con il cibo; la capsula deve essere deglutita intera con acqua e non deve essere masticata. La capsula non deve essere aperta o frantumata (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Ipersensibilità a nintedanib, alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Patologie gastrointestinali

##### *Diarrea*

Negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1) la diarrea era la reazione avversa gastrointestinale più frequente riportata (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti, la reazione avversa è stata di intensità da lieve a moderata e si è verificata entro i primi 3 mesi di trattamento.

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati gravi casi di diarrea che hanno portato a disidratazione e disturbi elettrolitici. I pazienti devono essere trattati alla comparsa dei primi segni, con un'adeguata idratazione e con la somministrazione di medicinali antidiarroici, ad esempio loperamide, e può richiedere la riduzione della dose o la sospensione della terapia. Il trattamento con Ofev può essere ripreso ad una dose ridotta o alla dose intera (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose). In caso di diarrea severa persistente nonostante il trattamento sintomatico, la terapia con Ofev deve essere interrotta.

##### *Nausea e vomito*

Nausea e vomito sono state reazioni avverse gastrointestinali segnalate con frequenza (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti con nausea e vomito, l'evento è stato di intensità da lieve a moderata. Negli studi clinici, la nausea ha determinato l'interruzione del trattamento con Ofev in percentuali fino al 2,1% dei pazienti e il vomito ha determinato l'interruzione del trattamento con Ofev in percentuali fino all'1,4% dei pazienti.

Se i sintomi persistono nonostante una terapia di supporto appropriata (inclusa la terapia antiemetica) può essere necessaria la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Il trattamento può essere ripreso ad una dose ridotta o alla dose intera (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose). In caso di sintomi severi e persistenti la terapia con Ofev deve essere interrotta.

#### Funzionalità epatica

La sicurezza e l'efficacia di Ofev non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Pertanto il trattamento con Ofev non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). A causa dell'esposizione aumentata, il rischio di reazioni avverse può essere aumentato nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A). I pazienti adulti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) devono essere trattati con una dose ridotta di Ofev (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In pazienti trattati con nintedanib sono stati osservati casi di danno epatico indotto da farmaci, incluso danno epatico grave con esito fatale. Nella maggior parte dei casi, gli eventi epatici si sono verificati entro i primi tre mesi di trattamento. Pertanto i livelli epatici di transaminasi e bilirubina devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento e durante il primo mese di trattamento con Ofev. I pazienti devono poi essere monitorati a intervalli regolari nei successivi due mesi di trattamento e in seguito periodicamente, ad es. ad ogni visita del paziente o secondo indicazioni cliniche.

Nella maggior parte dei casi gli aumenti degli enzimi epatici (ALT, AST, fosfatasi alcalina ematica (ALP), gamma glutamil transferasi (GGT), vedere paragrafo 4.8) e della bilirubina erano reversibili a seguito di riduzione o interruzione della dose. Se vengono rilevati aumenti delle transaminasi (AST o

ALT) > 3 ULN, è raccomandata la riduzione della dose o la sospensione della terapia con Ofev e il paziente deve essere strettamente monitorato. Quando le transaminasi sono tornate a valori basali il trattamento con Ofev può essere reintrodotta alla dose intera o a una dose ridotta che successivamente può essere aumentata alla dose intera (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose). Se l'aumento dei test epatici è associato a segni o sintomi clinici di danno epatico, ad es. ittero, il trattamento con Ofev deve essere interrotto in modo permanente. Devono essere ricercate cause alternative dell'aumento degli enzimi epatici.

I pazienti adulti con basso peso corporeo (< 65 kg), asiatici e di sesso femminile hanno un rischio più elevato di aumento degli enzimi epatici. L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età del paziente, ciò può causare anche un maggiore rischio di aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti che presentano questi fattori di rischio.

#### Funzione renale

Con l'uso di nintedanib sono stati segnalati casi di compromissione/insufficienza renale, a volte con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Durante la terapia con nintedanib i pazienti devono essere monitorati, con particolare attenzione per quei pazienti che presentano fattori di rischio di compromissione/insufficienza renale. In caso di compromissione/insufficienza renale deve essere preso in considerazione l'aggiustamento della terapia (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose).

#### Emorragia

L'inibizione del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) può essere associata ad aumento del rischio di sanguinamento.

I pazienti con un rischio noto di sanguinamento, inclusi i pazienti con predisposizione ereditaria al sanguinamento o i pazienti in trattamento con una dose intera di anticoagulante, non sono stati inclusi negli studi clinici. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati eventi di sanguinamento non gravi e gravi, alcuni dei quali sono risultati fatali (inclusi i pazienti sottoposti e non sottoposti a terapia anticoagulante o trattati con altri medicinali che possono provocare sanguinamento). Pertanto questi pazienti devono essere trattati con Ofev se i benefici previsti superano il rischio potenziale.

#### Eventi tromboembolici arteriosi

I pazienti con storia recente di infarto miocardico o ictus sono stati esclusi dagli studi clinici. Negli studi clinici in pazienti adulti, eventi tromboembolici arteriosi non sono stati segnalati frequentemente (2,5% con Ofev contro 0,7% con il placebo per INPULSIS; 0,9% con Ofev contro 0,9% con il placebo per INBUILD; 0,7% con Ofev contro 0,7% con il placebo per SENCIS). Negli studi INPULSIS, una percentuale maggiore di pazienti ha manifestato infarti miocardici nel gruppo Ofev (1,6%) rispetto al gruppo placebo (0,5%), mentre gli eventi avversi riconducibili a patologia cardiaca ischemica si sono verificati con frequenze simili nei gruppi Ofev e placebo. Nello studio INBUILD, l'infarto miocardico è stato osservato con frequenze ridotte: 0,9% con Ofev contro 0,9% con il placebo. Nello studio SENCIS l'infarto miocardico è stato osservato con frequenze ridotte nel gruppo trattato con placebo (0,7%) e non è stato osservato nel gruppo trattato con Ofev.

Deve essere prestata cautela nel trattamento di pazienti con maggiore rischio cardiovascolare, incluse le patologie coronariche note. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di ischemia miocardica acuta deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

#### Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con Ofev, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

#### Tromboembolismo venoso

Negli studi clinici non è stato osservato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti trattati con nintedanib. A causa del meccanismo d'azione di nintedanib i pazienti possono

presentare un maggiore rischio di eventi tromboembolici.

#### Perforazioni gastrointestinali e colite ischemica

Negli studi clinici in pazienti adulti, la frequenza dei pazienti con perforazione è risultata fino allo 0,3% in entrambi i gruppi di trattamento. A causa del meccanismo d'azione di nintedanib, i pazienti possono presentare un maggiore rischio di perforazioni gastrointestinali. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati casi di perforazioni gastrointestinali e casi di colite ischemica, alcuni dei quali sono risultati fatali. Deve essere prestata particolare attenzione al trattamento di pazienti con pregressi interventi di chirurgia addominale, con precedenti anamnestici di ulcera peptica o malattia diverticolare o in trattamento concomitante con corticosteroidi o FANS. Ofev deve essere iniziato solo a partire da 4 settimane dopo un intervento di chirurgia addominale. La terapia con Ofev deve essere interrotta in modo permanente nei pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale o colite ischemica. Eccezionalmente, Ofev può essere reintrodotta dopo la risoluzione completa della colite ischemica e l'attenta valutazione delle condizioni del paziente e di altri fattori di rischio.

#### Proteinuria nel range nefrosico e microangiopatia trombotica

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati segnalati pochissimi casi di proteinuria nel range nefrosico, con o senza compromissione della funzione renale. In singoli casi, i reperti istologici erano coerenti con una microangiopatia glomerulare, con o senza trombi renali. Dopo la sospensione del trattamento con Ofev è stata osservata un'inversione dei sintomi, in alcuni casi con proteinuria residua.

Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di sindrome nefrosica deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. Gli inibitori del pathway del VEGF sono stati associati a microangiopatia trombotica (*thrombotic microangiopathy*, TMA), inclusi pochissimi casi segnalati con nintedanib. Se compaiono reperti di laboratorio o clinici associati a TMA in un paziente che assume nintedanib, il trattamento con nintedanib deve essere sospeso e deve essere completata un valutazione approfondita della TMA.

#### Iperensione

La somministrazione di Ofev può aumentare la pressione arteriosa. La pressione arteriosa sistemica deve essere misurata periodicamente e secondo le indicazioni cliniche.

#### Iperensione polmonare

I dati sull'uso di Ofev in pazienti con ipertensione polmonare sono limitati.

I pazienti con ipertensione polmonare significativa (indice cardiaco  $\leq 2$  L/min/m<sup>2</sup>, o epoprostenolo/treprostnil per via parenterale o insufficienza ventricolare destra significativa) sono stati esclusi dagli studi INBUILD e SENSICIS. Ofev non deve essere utilizzato in pazienti con ipertensione polmonare grave. Nei pazienti con ipertensione polmonare da lieve a moderata si raccomanda un attento monitoraggio.

#### Complicazione della guarigione delle ferite

Negli studi clinici non è stato osservato un aumento della frequenza della compromissione della guarigione delle ferite. Sulla base del meccanismo d'azione, nintedanib può compromettere la guarigione delle ferite. Non sono stati condotti studi specifici per indagare l'effetto di nintedanib sulla guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Ofev deve essere iniziato, oppure ripreso in caso di interruzione perioperatoria, in base al giudizio clinico riguardo ad un'adeguata guarigione della ferita.

#### Associazione con pirfenidone

Il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato in uno studio farmacocinetico dedicato su pazienti con IPF. Sulla base dei risultati, non vi è alcuna evidenza di un'interazione farmacocinetica rilevante farmaco-farmaco tra nintedanib e pirfenidone somministrati in associazione (vedere paragrafo 5.2). Data la similarità dei profili di sicurezza di entrambi i medicinali, altre reazioni avverse sono attese, comprese quelle gastrointestinali ed epatiche. Non è stato stabilito il rapporto beneficio/rischio dell'associazione con pirfenidone.

### Effetto sull'intervallo QT

Non è stata osservata evidenza di prolungamento dell'intervallo QT per nintedanib nel programma di studi clinici (Paragrafo 5.1). Poiché altri inibitori delle tirosin-chinasi esercitano notoriamente un effetto sull'intervallo QT, deve essere prestata cautela nella somministrazione di nintedanib ai pazienti che possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc.

### Reazioni allergiche

Nei soggetti con allergia alla soia, i prodotti dietetici a base di soia notoriamente causano reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi grave. I pazienti con allergia nota alle proteine delle arachidi hanno un maggiore rischio di manifestare reazioni severe alle preparazioni a base di soia.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Glicoproteina P (P-gp)

Nintedanib è un substrato della P-gp (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione con ketoconazolo, un inibitore potente della P-gp, ha aumentato l'esposizione a nintedanib di 1,61 volte per quanto riguarda l'AUC e di 1,83 volte per quanto riguarda la  $C_{max}$  in uno studio specifico di interazione farmacologica. In uno studio di interazione farmacologica con rifampicina, un induttore potente della P-gp, l'esposizione a nintedanib risultava diminuita al 50,3% per quanto riguarda l'AUC e al 60,3% per la  $C_{max}$  nella co-somministrazione con rifampicina rispetto alla somministrazione del solo nintedanib. Alcuni inibitori potenti della P-gp (ad esempio ketoconazolo, eritromicina o ciclosporina), se somministrati in associazione con Ofev, possono aumentare l'esposizione a nintedanib. In tali casi i pazienti devono essere monitorati attentamente per verificare la tollerabilità di nintedanib. La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Ofev (vedere paragrafo 4.2).

Gli induttori potenti della P-gp (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni) possono diminuire l'esposizione a nintedanib. In caso di co-somministrazione, deve essere considerata la scelta di un medicinale alternativo che abbia un potenziale di induzione della P-gp minimo o assente.

### Enzimi del citocromo (CYP)

Solo una minima parte della biotrasformazione di nintedanib è mediata dal CYP. Nintedanib e i suoi metaboliti, BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero e il suo glucuronide, non inibivano né inducevano gli enzimi CYP negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.2). Si ritiene che la probabilità di interazioni farmacologiche con nintedanib sulla base del metabolismo mediato dal CYP sia bassa.

### Associazione con altri medicinali

L'associazione di nintedanib con contraccettivi ormonali orali non ha alterato in misura rilevante la farmacocinetica dei contraccettivi ormonali orali (vedere paragrafo 5.2).

L'associazione di nintedanib con bosentan non ha alterato la farmacocinetica di nintedanib (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile / Contraccezione

Nintedanib può causare danni al feto nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare le gravidanze durante il trattamento con Ofev e di usare metodi contraccettivi altamente efficaci all'inizio del trattamento, durante il trattamento con Ofev e per almeno 3 mesi dall'ultima dose. Nintedanib non influenza in misura rilevante l'esposizione plasmatica a etinilestradiolo e levonorgestrel (vedere paragrafo 5.2). L'efficacia dei contraccettivi ormonali orali può essere compromessa in caso di vomito e/o diarrea o altre condizioni che possono influire sull'assorbimento. Alle donne che assumono contraccettivi ormonali orali e che presentano tali condizioni deve essere consigliato l'uso di un metodo contraccettivo altamente efficace alternativo.

### Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di Ofev nelle donne in gravidanza, ma gli studi preclinici sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva di questo principio attivo (vedere paragrafo 5.3). Poiché nintedanib può causare danni al feto anche nell'uomo, non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3) e ove opportuno, prima e durante il trattamento con Ofev è necessario eseguire un test di gravidanza.

Le pazienti devono essere invitate ad informare il medico o il farmacista in caso di gravidanza durante la terapia con Ofev.

Se è in corso una gravidanza durante la terapia con Ofev, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere informata sui potenziali rischi per il feto.

### Allattamento

Non esistono informazioni sull'escrezione di nintedanib e dei suoi metaboliti nel latte materno. Gli studi preclinici hanno mostrato che piccole quantità di nintedanib e i relativi metaboliti ( $\leq 0,5\%$  della dose somministrata) sono escrete nel latte dei ratti. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Ofev.

### Fertilità

Sulla base degli studi preclinici non esiste evidenza di compromissione della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Da studi di tossicità cronica e subcronica, non vi è evidenza di compromissione della fertilità femminile nel ratto ad un livello di esposizione sistemica paragonabile al livello raggiunto con la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 150 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Ofev altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari durante il trattamento con Ofev.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### • Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza associate all'uso di nintedanib includevano diarrea, nausea e vomito, dolore addominale, diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso e aumento degli enzimi epatici.

Per la gestione di alcune reazioni avverse, vedere paragrafo 4.4.

### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 fornisce un riassunto delle reazioni avverse al medicinale (ADR) secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC) e per categorie di frequenza utilizzando la convenzione seguente:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).



**Tabella 1: Riassunto delle ADR per categoria di frequenza**

Classificazione per sistemi e organi termine preferito	Frequenza		
	Fibrosi polmonare idiopatica	Altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo	Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Trombocitopenia	Non comune	Non comune	Non comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Perdita di peso	Comune	Comune	Comune
Diminuzione di appetito	Comune	Molto comune	Comune
Disidratazione	Non comune	Non comune	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>			
Infarto miocardico	Non comune	Non comune	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>			
Sanguinamento (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Comune	Comune
Iperensione	Non comune	Comune	Comune
Aneurismi e dissezioni arteriose	Non nota	Non nota	Non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Diarrea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Nausea	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dolore addominale	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Vomito	Comune	Molto comune	Molto comune
Pancreatite	Non comune	Non comune	Non nota
Colite	Non comune	Non comune	Non comune
<b>Patologie epatobiliari</b>			
Danno epatico indotto da farmaci	Non comune	Comune	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT)	Comune	Molto comune	Comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)	Comune	Comune	Comune
Aumento della gamma glutamil transferasi (GGT)	Comune	Comune	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune	Non comune	Non nota
Aumento della fosfatasi alcalina ematica (ALKP)	Non comune	Comune	Comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Eruzione cutanea	Comune	Comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune	Non comune
Alopecia	Non comune	Non comune	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)	Non nota	Non nota	Non comune
Proteinuria	Non comune	Non comune	Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Cefalea	Comune	Comune	Comune

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Diarrea*

Negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1), la diarrea è stata l'evento gastrointestinale più frequente riportato. Nella maggior parte dei pazienti, l'evento è stato di intensità da lieve a moderata. Oltre i due terzi dei pazienti che hanno manifestato diarrea hanno segnalato la prima insorgenza durante i primi tre mesi di trattamento. Nella maggior parte dei pazienti, gli eventi erano trattati con terapia antidiarroica, riduzione della dose o interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Un riepilogo degli eventi di diarrea riportati negli studi clinici è indicato nella Tabella 2.

**Tabella 2: Diarrea negli studi clinici in 52 settimane**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrea	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Diarrea grave	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Diarrea che ha portato alla riduzione della dose di Ofev	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Diarrea che ha portato all'interruzione di Ofev	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

### *Aumento degli enzimi epatici*

Negli studi INPULSIS, sono stati riportati aumenti degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.4) nel 13,6% dei pazienti trattati con Ofev rispetto al 2,6% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio INBUILD, sono stati riportati aumenti degli enzimi epatici nel 22,6% dei pazienti trattati con Ofev rispetto al 5,7% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio SENSCIS, sono stati riportati aumenti degli enzimi epatici nel 13,2% dei pazienti trattati con Ofev rispetto al 3,1% dei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti degli enzimi epatici erano reversibili e non erano associati a patologie epatiche clinicamente manifeste.

Per maggiori informazioni sulle popolazioni speciali, sulle misure raccomandate e sugli aggiustamenti della dose in caso di diarrea e aumento degli enzimi epatici, fare riferimento rispettivamente ai paragrafi 4.4 e 4.2.

### *Sanguinamento*

Negli studi clinici, la frequenza dei pazienti con sanguinamento è stata leggermente superiore nei pazienti trattati con Ofev oppure comparabile tra i bracci di trattamento (10,3% con Ofev contro 7,8% con il placebo per INPULSIS; 11,1% con Ofev contro 12,7% con il placebo per INBUILD; 11,1% contro 8,3% con il placebo per SENSCIS). L'evento di sanguinamento più comune riportato è stata l'epistassi non grave. Gravi eventi di sanguinamento sono stati osservati con frequenze ridotte nei 2 gruppi di trattamento (1,3% con Ofev contro 1,4% con il placebo per INPULSIS; 0,9% con Ofev contro 1,5% con il placebo per INBUILD; 1,4% contro 0,7% con il placebo per SENSCIS).

Gli eventi di sanguinamento occorsi nel periodo successivo all'immissione in commercio includono, ma non sono limitati all'apparato gastrointestinale, respiratorio e al sistema nervoso centrale. Di questi, l'apparato gastrointestinale è stato quello più frequentemente coinvolto (vedere paragrafo 4.4).

### *Proteinuria*

Negli studi clinici, la frequenza dei pazienti con proteinuria è stata bassa e comparabile tra i bracci di trattamento (0,8% con Ofev contro 0,5% con il placebo per INPULSIS; 1,5% con Ofev contro 1,8% con il placebo per INBUILD; 1,0% con Ofev contro 0,0% con il placebo per SENSCIS). Negli studi clinici non sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati segnalati pochissimi casi di proteinuria nel range nefrosico, con o senza compromissione della funzione renale. In singoli casi, i reperti istologici erano coerenti con una microangiopatia glomerulare, con o senza trombi renali. Dopo la sospensione del trattamento con Ofev

è stata osservata un'inversione dei sintomi, in alcuni casi con proteinuria residua. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di sindrome nefrosica deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Esistono dati limitati sulla sicurezza di nintedanib nei pazienti pediatrici.

Un totale di 39 pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni è stato trattato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, seguito da un trattamento in aperto con nintedanib di durata variabile (vedere paragrafo 5.1). Coerentemente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti adulti con IPF, altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo e SSc-ILD, le reazioni avverse più comunemente segnalate con nintedanib durante il periodo controllato verso placebo sono state diarrea (38,5%), vomito (26,9%), nausea (19,2%), dolore addominale (19,2%) e cefalea (11,5%).

Le patologie epatobiliari segnalate con nintedanib durante il periodo controllato verso placebo sono state danno epatico (3,8%) e test della funzionalità epatica aumentato (3,8%). Data la limitatezza dei dati, non è chiaro se il rischio di danno epatico indotto da farmaci sia simile nei bambini rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dei dati preclinici, negli studi clinici pediatrici sono stati monitorati come rischi potenziali le ossa, la crescita e lo sviluppo dei denti (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale impatto sulla crescita e sullo sviluppo dei denti non è noto (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici. Esistono incertezze sul potenziale impatto sulla crescita, sullo sviluppo dei denti, sulla pubertà e sul rischio di danno epatico.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un antidoto specifico né un trattamento per il sovradosaggio da Ofev. Due pazienti inclusi nel programma oncologico hanno riportato un sovradosaggio massimo di 600 mg due volte al giorno fino a otto giorni. Le reazioni avverse osservate erano coerenti con il profilo di sicurezza noto per nintedanib, cioè aumento degli enzimi epatici e sintomi gastrointestinali. Tali reazioni avverse si sono risolte in entrambi i pazienti. Negli studi INPULSIS, un paziente è stato inavvertitamente esposto ad una dose di 600 mg al giorno per un totale di 21 giorni. Si è verificato un evento avverso non grave (nasofaringite) risolto durante il periodo di dose non corretta, mentre non sono insorti altri eventi. In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere interrotto e devono essere avviate adeguate misure generali di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein chinasi, codice ATC: L01EX09

### Meccanismo d'azione

Nintedanib è una piccola molecola che inibisce l'attività dei recettori tirosin-chinasici per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR)  $\alpha$  e  $\beta$ , il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) 1-3 e il VEGFR 1-3. Inoltre, nintedanib inibisce le chinasi Lck (proteina tirosin chinasi linfocito-specifica), Lyn (proteina tirosin chinasi lyn), Src (proteina tirosin chinasi proto-oncogene src) e CSF1R (recettore per il fattore stimolante le colonie 1). Nintedanib si lega in modo competitivo al sito di legame per l'adenosina trifosfato (ATP) di queste chinasi e blocca le cascate di segnalazione intracellulare, che è stato dimostrato essere coinvolte nella patogenesi del rimodellamento del tessuto fibrotico nella malattia interstiziale polmonare.

### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* su cellule umane hanno dimostrato come nintedanib inibisca i processi che si ritiene siano coinvolti nell'avvio della patogenesi fibrotica, nel rilascio dei mediatori pro-fibrotici dalle cellule monociti del sangue periferico e nella polarizzazione dei macrofagi attivati in modo alternativo. Nintedanib ha dimostrato di inibire i processi fondamentali della fibrosi d'organo, la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti, la trasformazione in fenotipo dei miofibroblasti attivi e la secrezione della matrice extracellulare. Negli studi su animali in modelli multipli di IPF, SSc/SSc-ILD, ILD associata ad artrite reumatoide (AR) e altre fibrosi d'organo, nintedanib ha dimostrato effetti antinfiammatori e anti-fibrotici su polmone, pelle, cuore, rene e fegato. Nintedanib esercita anche un'azione vascolare. Ha ridotto l'apoptosi delle cellule endoteliali microvascolari dermiche e ha attenuato il rimodellamento vascolare polmonare, riducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, lo spessore delle pareti dei vasi polmonari e la percentuale di occlusione dei vasi polmonari.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

L'efficacia clinica di nintedanib è stata studiata nei pazienti con IPF in due studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo con designo identico (INPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS-2 (1199.34)). I pazienti con capacità vitale forzata (CVF) basale < 50% rispetto al valore teorico o capacità di diffusione del monossido di carbonio al basale (DLCO, corretta per il valore di emoglobina) < 30% rispetto al valore teorico sono stati esclusi dagli studi. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 3:2 al trattamento con Ofev 150 mg o placebo due volte al giorno per 52 settimane.

L'obiettivo primario era il tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (CVF). Gli obiettivi secondari principali erano il cambiamento rispetto al basale del punteggio totale del Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) a 52 settimane e il tempo alla prima esacerbazione acuta dell'IPF.

#### Tasso annuale di declino della CVF

Il tasso annuale di declino della CVF (in mL) era significativamente ridotto nei pazienti che hanno ricevuto nintedanib rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. L'effetto del trattamento è risultato coerente in entrambi gli studi. Vedere la Tabella 3 per i risultati individuali e aggregati.

**Tabella 3: Tasso annuale di declino della CVF (mL) negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

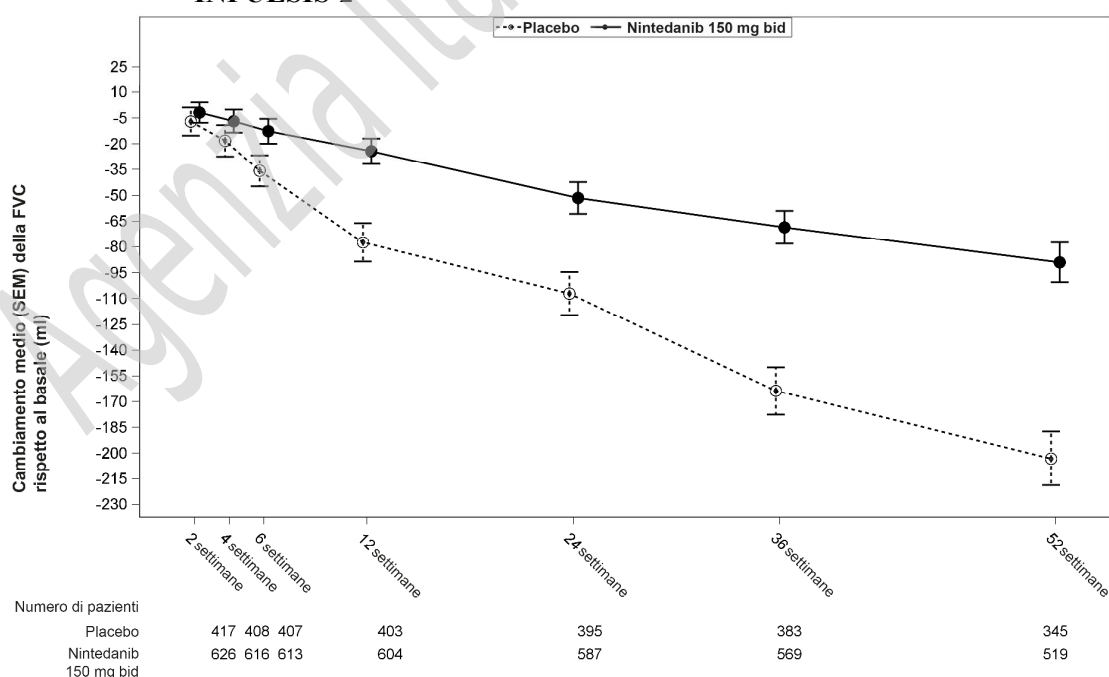
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	204	309	219	329	423	638
Tasso <sup>1</sup> (ES) di declino in 52 settimane	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Confronto verso placebo						
Differenza <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
IC 95%		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
valore p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

<sup>1</sup> Stimato in base a un modello di regressione a coefficienti casuali.  
IC: intervallo di confidenza

In un'analisi di sensibilità che ha assunto che per i pazienti con dati mancanti alla settimana 52 il declino dopo l'ultimo valore osservato sarebbe stato come nel paziente in trattamento con placebo, la differenza nel tasso annuale di declino fra nintedanib e placebo è risultata di 113,9 mL/anno (IC 95% 69,2; 158,5) in INPULSIS-1 e di 83,3 mL/anno (IC 95% 37,6; 129,0) in INPULSIS-2.

Vedere la Figura 1 per l'andamento nel tempo del declino rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento, in base all'analisi dei dati aggregati degli studi INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

**Figura 1: Media (ESM, errore standard della media) del cambiamento della CVF rispetto al basale osservata nel tempo (mL), dati aggregati degli studi INPULSIS-1 e INPULSIS-2**



bid = due volte al giorno

#### Analisi CVF responder

In entrambi gli studi INPULSIS, la proporzione di CVF responder, definita come i pazienti con un declino assoluto della % di CVF prevista in misura non superiore al 5% (una soglia indicativa dell'aumento del rischio di mortalità nell'IPF) era significativamente superiore nel gruppo nintedanib rispetto al gruppo placebo. Risultati simili sono stati osservati nelle analisi che hanno utilizzato una soglia conservativa del 10%. Vedere la Tabella 4 per i risultati individuali e aggregati.

**Tabella 4: Proporzione di CVF responder a 52 settimane negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	204	309	219	329	423	638
<b>Soglia 5%</b>						
Numero (%) di responder CVF <sup>1</sup>	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Confronto verso placebo						
<i>Odds ratio</i>		1,85		1,79		1,84
IC 95%		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
valore p <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>Soglia 10%</b>						
Numero (%) di responder CVF <sup>1</sup>	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Confronto verso placebo						
<i>Odds ratio</i>		1,91		1,29		1,58
IC 95%		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
valore p <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup>I pazienti responder sono pazienti che non hanno un declino assoluto superiore al 5% o superiore al 10% nella % di CVF prevista, in base alla soglia stabilita e con una valutazione della CVF a 52 settimane.

<sup>2</sup>Basato su regressione logistica.

#### Tempo alla progressione (declino assoluto $\geq$ 10% della % di CVF prevista o decesso)

In entrambi gli studi INPULSIS, il rischio di progressione era ridotto in modo statisticamente significativo per i pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo. Nell'analisi dei dati aggregati, l'HR era di 0,60, indicando una riduzione del 40% del rischio di progressione nei pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo.

**Tabella 5: Frequenza dei pazienti con  $\geq 10\%$  declino assoluto della % di CVF prevista o decesso nelle 52 settimane e tempo alla progressione negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e nei relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero a rischio	204	309	219	329	423	638
Pazienti che hanno manifestato eventi, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Confronto verso placebo <sup>1</sup>						
valore p <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
IC 95%		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
<sup>1</sup> Basato su dati raccolti fino a 372 giorni (52 settimane + margine di 7 giorni).						
<sup>2</sup> Basato sul test dei ranghi logaritmici.						
<sup>3</sup> Basato sul modello della regressione di Cox.						

**Cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale SGRQ alla settimana 52**

Nell'analisi aggregata degli studi INPULSIS, i punteggi SGRQ al basale erano pari a 39,51 nel gruppo nintedanib e 39,58 nel gruppo placebo. Il cambiamento medio stimato rispetto al basale alla settimana 52 nel punteggio totale SGRQ era inferiore nel gruppo nintedanib (3,53) rispetto al gruppo placebo (4,96), con una differenza fra i gruppi di trattamento di -1,43 (IC 95%: -3,09; 0,23; p=0,0923). Complessivamente, l'effetto di nintedanib sulla qualità della vita correlata alla salute misurato tramite il punteggio totale del SGRQ è modesto, indicando un peggioramento inferiore rispetto al placebo.

**Tempo alla prima esacerbazione acuta dell'IPF**

Nell'analisi dei dati aggregati degli studi INPULSIS, è stato osservato un rischio della prima esacerbazione acuta dell'IPF minore nei pazienti che ricevevano nintedanib rispetto al placebo. Vedere la Tabella 6 per i risultati individuali e aggregati.

**Tabella 6: Frequenza dei pazienti con esacerbazioni acute dell'IPF nelle 52 settimane e tempo alla prima esacerbazione; analisi basate sugli eventi segnalati dagli investigatori negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e nei relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero a rischio	204	309	219	329	423	638
Pazienti che hanno manifestato eventi, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Confronto verso placebo <sup>1</sup>						
valore p <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
IC 95%		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
<sup>1</sup> Basato su dati raccolti fino a 372 giorni (52 settimane + margine di 7 giorni).						
<sup>2</sup> Basato sul test dei ranghi logaritmici.						
<sup>3</sup> Basato sul modello della regressione di Cox.						

In un'analisi di sensibilità pre-specificata, la frequenza dei pazienti con almeno 1 esacerbazione accertata verificatasi entro 52 settimane era inferiore nel gruppo nintedanib (1,9% dei pazienti) rispetto al gruppo placebo (5,7% dei pazienti). L'analisi del tempo all'evento condotta sugli eventi accertati di esacerbazione usando i dati aggregati ha prodotto un hazard ratio (HR) di 0,32 (IC 95% 0,16; 0,65; p=0,0010).

#### Analisi della sopravvivenza

Nell'analisi pre-specificata dei dati aggregati sulla sopravvivenza negli studi INPULSIS, la mortalità complessiva nelle 52 settimane era inferiore nel gruppo nintedanib (5,5%) rispetto al gruppo placebo (7,8%). L'analisi del tempo al decesso ha prodotto un HR di 0,70 (IC 95% 0,43; 1,12; p=0,1399). I risultati di tutti gli obiettivi relativi alla sopravvivenza (quali la mortalità in trattamento e la mortalità respiratoria) hanno mostrato una costante differenza numerica in favore di nintedanib.

**Tabella 7: Mortalità per tutte le cause a 52 settimane negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero a rischio	204	309	219	329	423	638
Pazienti che hanno manifestato eventi, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Confronto verso placebo <sup>1</sup>						
valore p <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard ratio <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
IC 95%		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

<sup>1</sup> Basato su dati raccolti fino a 372 giorni (52 settimane + margine di 7 giorni).

<sup>2</sup> Basato sul test dei ranghi logaritmici.

<sup>3</sup> Basato sul modello della regressione di Cox.

#### Trattamento a lungo termine con Ofev di pazienti con IPF (INPULSIS-ON)

In uno studio di estensione in aperto su Ofev sono stati inclusi 734 pazienti con IPF. I pazienti che hanno completato il periodo di trattamento di 52 settimane in uno studio INPULSIS hanno ricevuto trattamento in aperto con Ofev nello studio di estensione INPULSIS-ON. La durata mediana di esposizione dei pazienti trattati con Ofev sia nello studio INPULSIS sia nello studio INPULSIS-ON è stata di 44,7 mesi (intervallo 11,9 - 68,3). Gli endpoint esplorativi di efficacia includevano il tasso annuale di declino della CVF in 192 settimane, che è stato di -135,1 (5,8) mL/anno in tutti i pazienti trattati ed era coerente con il tasso annuale di declino della CVF nei pazienti trattati con Ofev negli studi INPULSIS di fase III (-113,6 mL all'anno). Il profilo di eventi avversi di Ofev nello studio INPULSIS-ON era coerente con quello degli studi INPULSIS di fase III.

#### Pazienti con IPF e compromissione avanzata della funzione polmonare (INSTAGE)

INSTAGE è stato uno studio clinico multicentrico, internazionale, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli su pazienti con IPF e compromissione avanzata della funzione polmonare (DLCO ≤35% del valore previsto) della durata di 24 settimane. 136 pazienti sono stati trattati con Ofev in monoterapia. Il risultato dell'endpoint primario ha mostrato una riduzione del punteggio totale del Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) di -0,77 unità alla settimana 12, in base al cambiamento della media aggiustata rispetto al basale. Un confronto *post hoc* ha dimostrato che il declino della CVF in questi pazienti era coerente con il declino della CVF nei pazienti affetti da malattia meno avanzata e trattati con Ofev negli studi di fase III INPULSIS. Il profilo di sicurezza e tollerabilità di Ofev nei pazienti con IPF e compromissione avanzata della funzione polmonare è stato coerente con quello osservato negli studi di fase III INPULSIS.



### Ulteriori dati dello studio INJOURNEY di fase IV con Ofev 150 mg due volte al giorno in associazione con pirfenidone

Il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato in uno studio esplorativo, randomizzato, in aperto su nintedanib 150 mg due volte al giorno con aggiunta di pirfenidone (titolato a 801 mg tre volte al giorno) rispetto al solo nintedanib 150 mg due volte al giorno su 105 pazienti randomizzati per 12 settimane. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con eventi avversi gastrointestinali dal basale alla settimana 12. Gli eventi avversi gastrointestinali sono stati frequenti e in linea con il profilo di sicurezza definito per ciascun componente. Diarrea, nausea e vomito sono stati gli eventi avversi più frequenti segnalati in pazienti trattati rispettivamente con pirfenidone in aggiunta a nintedanib rispetto al solo nintedanib.

I cambiamenti assoluti medi (ES) in termini di CVF dal basale alla settimana 12 sono stati -13,3 (17,4) mL nei pazienti trattati con nintedanib con aggiunta di pirfenidone (n=48) rispetto a -40,9 (31,4) mL nei pazienti trattati con solo nintedanib (n=44).

### *Altre malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo*

L'efficacia clinica di Ofev è stata studiata in pazienti con altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (INBUILD). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con IPF. I pazienti con diagnosi clinica di ILD fibrosante cronica sono stati selezionati in presenza di fibrosi rilevante (più del 10% di caratteristiche fibrotiche) alla HRCT e segni clinici di progressione (definita come declino della CVF  $\geq 10\%$ , declino della CVF  $\geq 5\%$  e  $< 10\%$  con peggioramento dei sintomi o del quadro radiologico oppure con peggioramento dei sintomi e peggioramento del quadro radiologico, il tutto nei 24 mesi precedenti lo screening). I pazienti dovevano presentare una CVF maggiore o uguale al 45% del valore previsto e una DLCO dal 30% a meno dell'80% del valore previsto. I pazienti dovevano essere in progressione nonostante una gestione ritenuta adeguata nella pratica clinica per la ILD specifica del paziente.

Complessivamente 663 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere Ofev 150 mg due volte al giorno o un placebo corrispondente per almeno 52 settimane. L'esposizione mediana a Ofev nell'intero studio è stata di 17,4 mesi e l'esposizione media nell'intero studio è stata di 15,6 mesi. La randomizzazione è stata stratificata in base al pattern fibrotico osservato alla HRCT, valutato da lettori centrali. Sono stati randomizzati 412 pazienti con pattern fibrotico di polmonite interstiziale usuale (UIP) alla HRCT e 251 pazienti con altri pattern fibrotici alla HRCT. Questo studio prevedeva 2 popolazioni co-primarie definite per l'analisi: tutti i pazienti (la popolazione globale) e i pazienti con pattern fibrotico di UIP alla HRCT. I pazienti con altri pattern fibrotici alla HRCT rappresentavano la popolazione "complementare".

L'endpoint primario era il tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (CVF) (in mL) in 52 settimane. Gli endpoint secondari principali erano il cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio totale del questionario King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) alla settimana 52, il tempo alla prima esacerbazione acuta dell'ILD o il tempo al decesso in 52 settimane.

I pazienti avevano un'età media (deviazione standard [DS, Min-Max]) di 65,8 anni (9,8; 27-87) e una percentuale di CVF prevista del 69,0% (15,6; 42-137). Le diagnosi cliniche di ILD di base nei gruppi rappresentati nello studio erano polmonite da ipersensibilità (26,1%), ILD autoimmuni (25,6%), polmonite interstiziale idiopatica aspecifica (18,9%), polmonite interstiziale idiopatica non classificabile (17,2%) e altre ILD (12,2%).

Lo studio INBUILD non è stato disegnato né ha la potenza per dimostrare un beneficio di nintedanib in sottogruppi diagnostici specifici. Effetti coerenti sono stati dimostrati in sottogruppi basati sulle diagnosi di ILD. L'esperienza con nintedanib nelle rarissime ILD fibrosanti progressive è limitata.

### Tasso annuale di declino della CVF

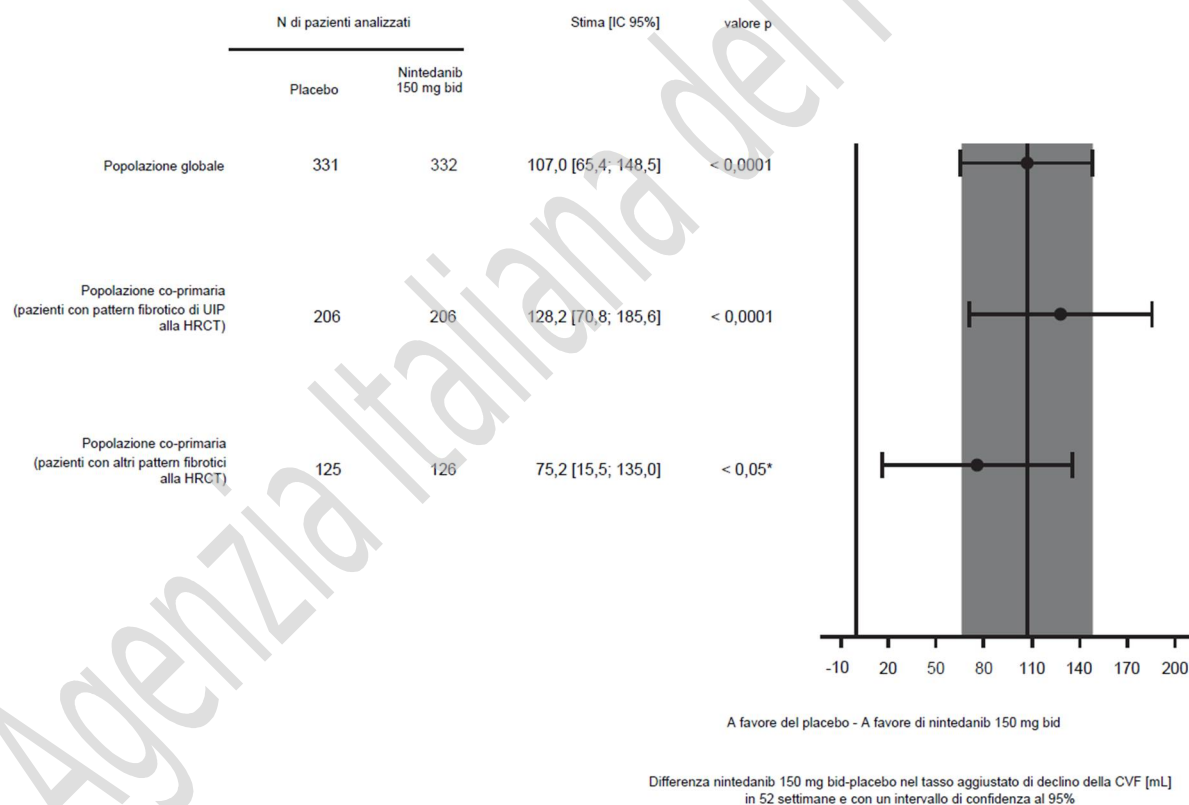
Il tasso annuale di declino della CVF (in mL) in 52 settimane si è significativamente ridotto di 107,0 mL nei pazienti che hanno ricevuto Ofev rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo (Tabella 8), corrispondente a un effetto relativo del trattamento del 57,0%.

**Tabella 8: Tasso annuale di declino della CVF (mL) in 52 settimane**

	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	331	332
Tasso <sup>1</sup> (ES) di declino in 52 settimane	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Confronto verso placebo		
Differenza <sup>1</sup>		107,0
IC 95%		(65,4; 148,5)
valore p		< 0,0001

<sup>1</sup>Basato su una regressione a coefficienti casuali con effetti categorici fissi di trattamento, pattern alla HRCT, effetti continui fissi di tempo, CVF [mL] basale e comprendendo le interazioni trattamento-tempo e basale-tempo.

Risultati simili sono stati osservati nella popolazione co-primaria di pazienti con pattern fibrotico di UIP alla HRCT. L'effetto del trattamento è risultato coerente nella popolazione complementare di pazienti con altri pattern fibrotici alla HRCT (valore p dell'interazione 0,2268) (Figura 2).

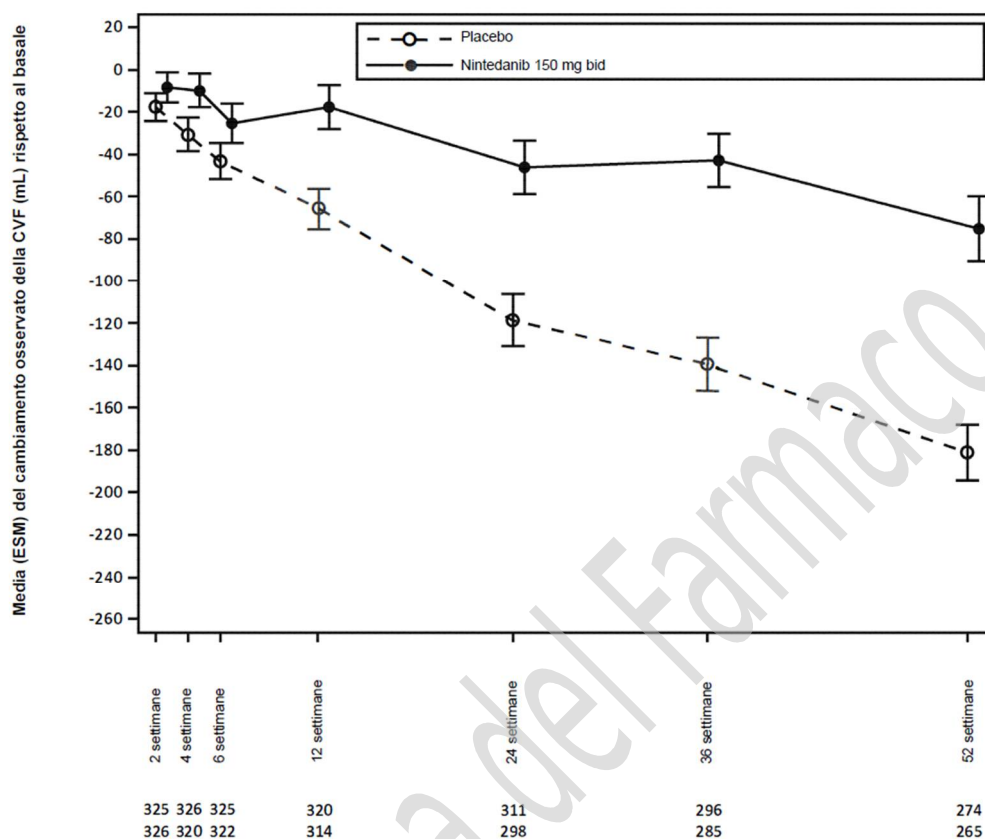
**Figura 2 Forest plot del tasso annuale di declino della CVF (mL) in 52 settimane nelle popolazioni di pazienti**

bid = due volte al giorno

I risultati dell'effetto di Ofev nella riduzione del tasso annuale di declino della CVF sono stati confermati da tutte le analisi di sensibilità pre-specificate e risultati coerenti sono stati osservati nei sottogruppi di efficacia pre-specificati: sesso, fascia di età, etnia, % di CVF prevista al basale e diagnosi clinica di ILD di base al basale nei gruppi.

La Figura 3 mostra il cambiamento nel tempo della CVF rispetto al basale nei gruppi di trattamento.

**Figura 3 Media (ESM) del cambiamento della CVF rispetto al basale osservato in 52 settimane**



bid = due volte al giorno

Effetti favorevoli di Ofev sono stati inoltre osservati sul cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale della % di CVF prevista alla settimana 52. Il cambiamento assoluto della media aggiustata dal basale alla settimana 52 della % di CVF prevista è stato inferiore nel gruppo nintedanib (-2,62%) rispetto al gruppo placebo (-5,86%). La differenza media aggiustata tra i gruppi di trattamento è stata di 3,24 (IC 95%: 2,09; 4,40, p nominale < 0,0001).

#### Analisi dei CVF responder

La proporzione di CVF responder, definita come i pazienti con un declino relativo della % di CVF prevista in misura non superiore al 5%, era superiore nel gruppo Ofev rispetto al gruppo placebo. Risultati simili sono stati osservati nelle analisi che hanno utilizzato una soglia del 10% (Tabella 9).

**Tabella 9: Proporzione di CVF responder a 52 settimane nello studio INBUILD**

	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	331	332
<b>Soglia 5%</b>		
Numero (%) di CVF responder <sup>1</sup>	104 (31,4)	158 (47,6)
Confronto verso placebo		
<i>Odds ratio</i> <sup>2</sup>		2,01
IC 95%		(1,46; 2,76)
valore p nominale		< 0,0001
<b>Soglia 10%</b>		
Numero (%) di CVF responder <sup>1</sup>	169 (51,1)	197 (59,3)
Confronto verso placebo		
<i>Odds ratio</i> <sup>2</sup>		1,42
IC 95%		(1,04; 1,94)
valore p nominale		0,0268

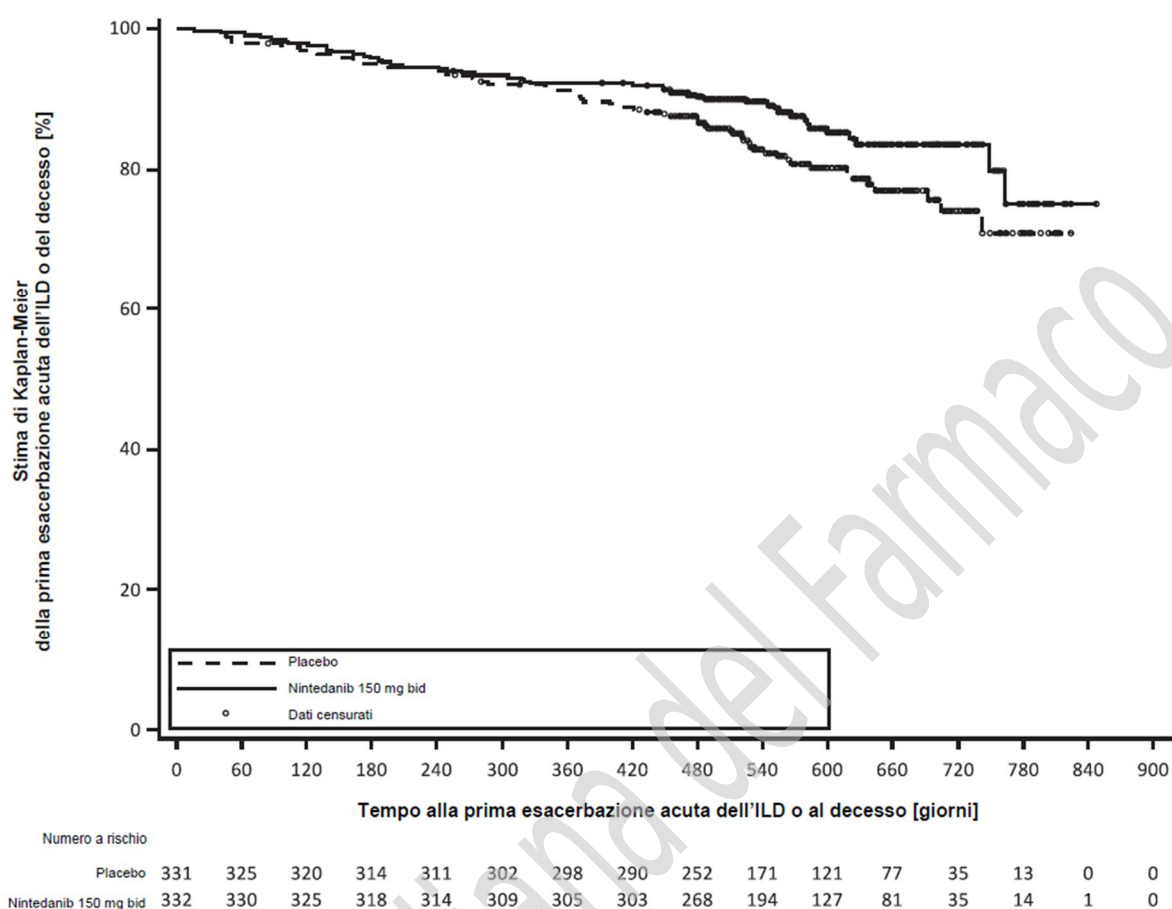
<sup>1</sup>I pazienti responder sono pazienti che non hanno un declino relativo superiore al 5% o superiore al 10% nella % di CVF prevista, in base alla soglia stabilita e che hanno una valutazione della CVF a 52 settimane (i pazienti con dati mancanti alla settimana 52 sono stati considerati come non-responder).

<sup>2</sup>Basato su un modello di regressione logistica con % di CVF prevista al basale come covariata continua e pattern alla HRCT come covariata binaria.

#### Tempo alla prima esacerbazione acuta dell'ILD o al decesso

Nell'intero studio, la proporzione di pazienti con almeno un evento di prima esacerbazione acuta dell'ILD o decesso è stata del 13,9% nel gruppo Ofev e del 19,6% nel gruppo placebo. L'HR era di 0,67 (IC 95% 0,46; 0,98; p nominale = 0,0387), indicando una riduzione del 33% del rischio di prima esacerbazione acuta dell'ILD o di decesso nei pazienti trattati con Ofev rispetto al placebo (Figura 4).

**Figura 4** Diagramma di Kaplan–Meier del tempo alla prima esacerbazione acuta dell'ILD o al decesso nell'intero studio



bid = due volte al giorno

#### Analisi della sopravvivenza

Il rischio di decesso era inferiore nel gruppo Ofev rispetto al gruppo placebo. L'HR era di 0,78 (IC 95%: 0,50; 1,21; p nominale=0,2594), indicando una riduzione del 22% del rischio di decesso nei pazienti trattati con Ofev rispetto al placebo.

#### Tempo alla progressione (declino assoluto $\geq 10\%$ della % di CVF prevista) o al decesso

Nello studio INBUILD, il rischio di progressione (declino assoluto  $\geq 10\%$  della % di CVF prevista) o decesso era ridotto per i pazienti trattati con Ofev. La proporzione di pazienti con un evento era del 40,4% nel gruppo Ofev e del 54,7% nel gruppo placebo. L'HR era di 0,66 (IC 95%: 0,53; 0,83; p=0,0003), indicando una riduzione del 34% del rischio di progressione (declino assoluto  $\geq 10\%$  della % di CVF prevista) o di decesso nei pazienti trattati con Ofev rispetto al placebo.

#### Qualità della vita

Il cambiamento della media aggiustata rispetto al basale del punteggio totale K-BILD alla settimana 52 era di -0,79 unità nel gruppo placebo e di 0,55 nel gruppo Ofev. La differenza tra i gruppi di trattamento era di 1,34 (IC 95%: -0,31; 2,98; p nominale=0,1115).

Il cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale del punteggio del dominio della dispnea del questionario sui sintomi L-PF (*Living with Pulmonary Fibrosis*) alla settimana 52 era di 4,28 nel gruppo Ofev rispetto a 7,81 nel gruppo placebo. La differenza media aggiustata tra i gruppi a favore di Ofev era di -3,53 (IC 95%: -6,14; -0,92, p nominale=0,0081). Il cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale del punteggio del dominio della tosse del questionario sui sintomi L-PF alla settimana 52 era di -1,84 nel gruppo Ofev rispetto a 4,25 nel gruppo placebo. La differenza

media aggiustata tra i gruppi a favore di Ofev era di -6,09 (IC 95%: -9,65; -2,53; p nominale=0,0008).

#### *Malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD)*

L'efficacia clinica di Ofev è stata studiata su pazienti con SSc-ILD in uno studio di fase III, (SENSCIS), randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo. La diagnosi di SSc-ILD nei pazienti è stata fatta sulla base dei criteri di classificazione del 2013 per la SSc dell'American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism e di una tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace (HRCT) eseguita nei 12 mesi precedenti. Complessivamente 580 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere Ofev 150 mg due volte al giorno o placebo per almeno 52 settimane. Di questi i pazienti trattati sono stati 576. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato degli anticorpi anti-topoisomerasi (ATA). I singoli pazienti sono stati sottoposti a un trattamento di studio in cieco per un periodo fino a 100 settimane (esposizione mediana a Ofev di 15,4 mesi; esposizione media a Ofev 14,5 mesi).

L'endpoint primario era il tasso annuale di declino della CVF in 52 settimane. Gli endpoint secondari erano il cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio Rodnan Skin Score modificato (mRSS) alla settimana 52 e il cambiamento assoluto rispetto al basale del punteggio totale Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 52.

Nella popolazione globale, il 75,2% dei pazienti erano donne. L'età media (deviazione standard [DS, Min-Max]) era di 54,0 (12,2, 20-79) anni. Complessivamente, il 51,9% dei pazienti era affetto da sclerosi sistemica cutanea diffusa (SSc) mentre il 48,1% presentava una SSc cutanea limitata. Il tempo medio (DS) dalla prima insorgenza di sintomi non riconducibili al fenomeno di Raynaud era di 3,49 (1,7) anni. Il 49,0% dei pazienti era stabilmente in terapia con micofenolato al basale (46,5% micofenolato mofetile, 1,9% micofenolato sodico, 0,5% acido micofenolico). I profili di sicurezza dei pazienti con o senza micofenolato al basale erano comparabili.

#### Tasso annuale di declino della CVF

Il tasso annuale di declino della CVF (mL) in 52 settimane si è significativamente ridotto di 41,0 mL nei pazienti trattati con Ofev rispetto a quelli trattati con placebo (Tabella 10), corrispondente a un effetto di trattamento relativo del 43,8%.

**Tabella 10: Tasso annuale di declino della CVF (mL) in 52 settimane**

	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	288	287
Tasso <sup>1</sup> (ES) di declino in 52 settimane	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Confronto verso placebo		
Differenza <sup>1</sup>		41,0
IC 95%		(2,9, 79,0)
valore p		<0,05

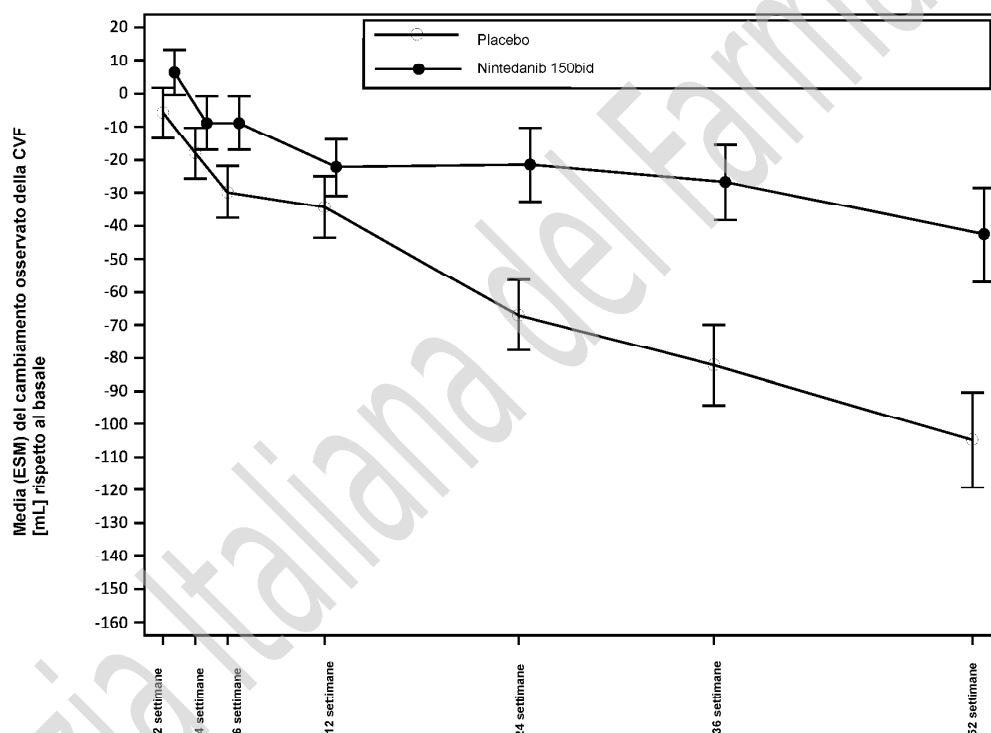
<sup>1</sup>Basato su una regressione a coefficienti casuali con effetti categorici fissi di trattamento, stato ATA, sesso, effetti continui fissi di tempo, basale CVF [mL], età, altezza e comprendendo le interazioni trattamento-tempo e basale-tempo. L'effetto casuale è stato incluso per intercettazione specifica del paziente e tempo. Gli errori intrinseci al paziente sono stati modellati secondo una matrice di varianza e covarianza non strutturata. La variabilità interindividuale è stata modellata secondo una matrice di varianza e covarianza a componenti di varianza.

L'effetto di Ofev nella riduzione del tasso annuale di declino della CVF era simile nelle analisi di sensibilità pre-specificata e non è stata riscontrata nessuna eterogeneità nei sottogruppi pre-specificati (ad esempio, per età, sesso e uso di micofenolato).

Inoltre sono stati osservati effetti simili su altri endpoint della funzione polmonare, ad esempio cambiamento assoluto rispetto al basale della CVF in mL alla settimana 52 (Figura 5 e Tabella 11) e tasso di declino della CVF in % previsto in 52 settimane (Tabella 12), fornendo ulteriori elementi a sostegno degli effetti di Ofev sul rallentamento della progressione della SSc-ILD. Inoltre, un limitato numero di pazienti del gruppo Ofev ha avuto un declino assoluto previsto della CVF > 5% (20,6% nel gruppo Ofev rispetto al 28,5% nel gruppo placebo, OR=0,65, p=0,0287). Il declino relativo della CVF in mL > 10% era comparabile in entrambi i gruppi (16,7% nel gruppo Ofev rispetto al 18,1% nel gruppo placebo, OR=0,91, p=0,6842). In queste analisi, i valori mancanti della CVF alla settimana 52 sono stati imputati al peggior valore del paziente durante il trattamento.

Una analisi esplorativa dei dati fino a 100 settimane (durata massima del trattamento in SENSICIS) ha indicato che l'effetto di Ofev durante il trattamento sul rallentamento della progressione della SSc-ILD è continuato oltre le 52 settimane.

**Figura 5: Media (ESM) del cambiamento osservato della CVF rispetto al basale (mL) in 52 settimane**



Numero di pazienti	2 settimane	4 settimane	6 settimane	12 settimane	24 settimane	36 settimane	52 settimane
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150bid	283	281	273	278	265	262	241

bid = due volte al giorno

**Tabella 11: Cambiamento assoluto della CVF (mL) rispetto al basale alla settimana 52**

	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	288	288
Media (DS) rispetto al basale	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Media <sup>1</sup> (ES) del cambiamento rispetto al basale alla settimana 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Confronto verso placebo		
Media <sup>1</sup>		46,4
IC 95%		(8,1, 84,7)
valore p		<0,05

<sup>1</sup>Basato su Misure Ripetute a Modello Misto (MMRM), con effetti categorici fissi dello stato ATA, visita, interazione visita-trattamento, interazione visita-basale, età, sesso e altezza. La visita era la misura ripetuta. Gli errori intrinseci al paziente sono stati modellati secondo una matrice di varianza e covarianza non strutturata. La media aggiustata era basata su tutti i pazienti analizzati nel modello (non solo pazienti con un basale e una misura alla settimana 52).

**Tabella 12: Tasso annuale di declino della CVF (% prevista) in 52 settimane**

	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	288	287
Tasso <sup>1</sup> (ES) di declino in 52 settimane	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Confronto verso placebo		
Differenza <sup>1</sup>		1,15
IC 95%		(0,09, 2,21)
valore p		<0,05

<sup>1</sup>Basato su una regressione a coefficienti casuali con effetti categorici fissi di trattamento, stato ATA, sesso, effetti continui fissi di tempo, basale CVF [% prevista] e comprendendo le interazioni trattamento-tempo e basale-tempo. L'effetto casuale random è stato incluso per intercettazione specifica del paziente e tempo. Gli errori intrinseci al paziente sono stati modellati secondo una matrice di varianza e covarianza non strutturata. La variabilità interindividuale è stata modellata secondo una matrice di varianza e covarianza a componenti di varianza.

#### Cambiamento rispetto al basale del punteggio Rodnan Skin Score modificato (mRSS) alla settimana 52

Il cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale del punteggio mRSS alla settimana 52 era comparabile tra il gruppo Ofev (-2,17 (IC 95% -2,69, -1,65)) e il gruppo placebo (-1,96 (IC 95% -2,48, -1,45)). La differenza media aggiustata tra i gruppi di trattamento era -0,21 (IC 95% -0,94, 0,53; p = 0,5785).

#### Cambiamento rispetto al basale del punteggio totale St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 52

Il cambiamento assoluto della media aggiustata rispetto al basale del punteggio totale SGRQ alla settimana 52 era comparabile tra il gruppo Ofev (0,81 (IC 95% -0,92, 2,55)) e il gruppo placebo (-0,88 (IC 95% -2,58, 0,82)). La differenza media aggiustata tra i gruppi di trattamento era 1,69 (IC 95% -0,73, 4,12; p = 0,1711).

#### Analisi della sopravvivenza

La mortalità complessiva nell'intero studio era comparabile tra il gruppo Ofev (N = 10; 3,5%) e il gruppo placebo (N = 9; 3,1%). L'analisi del tempo al decesso nell'intero studio ha prodotto un HR di 1,16 (IC 95% 0,47, 2,84; p = 0,7535).



### Intervallo QT

In uno studio dedicato su pazienti con carcinoma a cellule renali, sono state registrate le misure degli intervalli QT/QTc ed è stato mostrato che una dose orale singola di 200 mg di nintedanib o dosi orali multiple di 200 mg di nintedanib somministrate due volte al giorno per 15 giorni non hanno prolungato l'intervallo QTcF.

### Popolazione pediatrica

#### *Malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti nei bambini e negli adolescenti*

La sicurezza e l'efficacia clinica di Ofev nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti clinicamente significative sono state valutate in uno studio di fase III esplorativo randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (InPedILD 1199.337) (vedere paragrafo 4.2).

Lo studio InPedILD ha arruolato bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con ILD fibrosante clinicamente significativa e CVF pari ad almeno il 25% del valore previsto. I pazienti sono stati classificati come affetti da ILD fibrosante in base all'evidenza di fibrosi a due HRCT (una delle quali eseguita nei 12 mesi precedenti) o all'evidenza di fibrosi alla biopsia polmonare e ad una HRCT eseguita nei 12 mesi precedenti.

La malattia clinicamente significativa era definita come un punteggio Fan  $\geq 3$  o evidenza documentata di progressione clinica in qualunque arco di tempo. L'evidenza di progressione clinica era basata su un declino relativo della CVF  $\geq 10\%$  del valore previsto, un declino relativo della CVF del 5-10% del valore previsto con peggioramento dei sintomi, peggioramento della fibrosi alla HRCT o in altre misure di peggioramento clinico attribuite alla progressione della fibrosi polmonare (ad es. aumento del fabbisogno di ossigeno, riduzione della capacità di diffusione), benché questo non fosse un requisito necessario per l'arruolamento di pazienti con punteggio Fan  $\geq 3$ .

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per ricevere Ofev due volte al giorno (dosi aggiustate in base al peso, anche con l'uso di una capsula da 25 mg) o un placebo corrispondente per 24 settimane, seguite da un trattamento in aperto con nintedanib di durata variabile. L'uso del trattamento standard era consentito, se ritenuto clinicamente indicato dal medico curante.

Complessivamente sono stati randomizzati 39 pazienti (61,5% di sesso femminile), (6-11 anni: 12 pazienti, 12-17 anni: 27 pazienti). L'età media [deviazione standard (DS)] era di 12,6 (3,3) anni. Il peso medio (DS) era di 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 anni: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 anni: 49,1 kg (16,0 kg).

Lo studio 1199-0337 ha arruolato pazienti con un ampio spettro di patologie. Le singole diagnosi cliniche di ILD di base più comuni erano "deficit delle proteine del surfattante" (nintedanib: 26,9%, placebo: 38,5%), "sclerosi sistemica" (nintedanib: 15,4%, placebo: 23,1%) e "polmonite indotta da sostanze tossiche/da radiazioni/da farmaci" (nintedanib: 11,5%, placebo 7,7%). In 2 pazienti è stata segnalata polmonite cronica da ipersensibilità (nintedanib: 7,7%). Le restanti diagnosi di ILD di base, riportate ognuna per 1 paziente, erano: fibrosi post-HSCT, AR giovanile, artrite idiopatica giovanile, dermatomiosite (DM), polmonite interstiziale desquamativa, influenza H1N1, non chiara (malattia polmonare cronica diffusa), sindrome Copa, mutazione del gene Copa, malattia indifferenziata del tessuto connettivo, bronchiolite obliterante post-infettiva, ILD non specificata e vasculopatia idiopatica e associata a STING.

Per tutti i pazienti è stata segnalata almeno 1 terapia concomitante durante il periodo in doppio cieco. L'uso di terapie concomitanti (al basale, durante il trattamento e dopo l'interruzione del farmaco in studio) per il trattamento della malattia di base, inclusi corticosteroidi e immunomodulatori, era consentito.

I risultati degli endpoint primari erano:

- L'esposizione a nintedanib, descritta come  $AUC_{\tau,ss}$  basata sul campionamento allo stato stazionario è risultata ampiamente simile nei bambini e negli adolescenti e comparabile all' $AUC_{\tau,ss}$  osservata negli adulti (vedere paragrafo 5.2).

- La percentuale di pazienti con eventi avversi emergenti dal trattamento alla settimana 24 era pari all'84,6% nel gruppo nintedanib (6-11 anni: 75,0%, 12-17 anni: 88,9%) e all'84,6% nel gruppo placebo (6-11 anni: 100%, 12-17 anni: 77,8%).

Lo studio non prevedeva alcun endpoint primario di efficacia.

L'endpoint secondario per la funzionalità polmonare era il cambiamento nella % di capacità vitale forzata (CVF) prevista rispetto al basale alla settimana 24 e alla settimana 52. Il cambiamento della media aggiustata rispetto al basale della % di CVF prevista alla settimana 24 è stato di 0,31 (IC 95% -2,36, 2,98) nel gruppo nintedanib e -0,89 (IC 95% -4,61, 2,82) nel gruppo placebo, con una differenza media aggiustata (IC 95%) della % di CVF prevista di 1,21 (IC 95% -3,40, 5,81) a favore di nintedanib. Alla settimana 52, la media aggiustata della differenza del cambiamento rispetto al basale nella % di CVF prevista tra i gruppi di trattamento era di 1,77 (IC 95% -4,70, 8,25).

Per l'endpoint della % di CVF prevista e per una serie di altri endpoint esplorativi di efficacia è stata osservata un'elevata variabilità nelle risposte al trattamento con nintedanib tra i pazienti pediatrici.

Gli endpoint secondari di sicurezza includevano:

- Percentuale di pazienti con reperti patologici emergenti dal trattamento della placca epifisaria, che è risultata simile tra i gruppi di trattamento alla settimana 24 (7,7% in entrambi i gruppi di trattamento). Fino alla settimana 52, la percentuale di pazienti con reperti patologici è stata dell'11,5% per nintedanib/nintedanib e del 15,4% per placebo/nintedanib.
- Percentuale di pazienti con reperti patologici emergenti dal trattamento alla visita odontoiatrica o all'imaging radiologico, pari al 46,2% nel gruppo nintedanib e al 38,5% nel gruppo placebo fino alla settimana 24. Fino alla settimana 52, la percentuale di pazienti con reperti patologici è stata del 50,0% per nintedanib/nintedanib e del 46,2% per placebo/nintedanib.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ofev in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'IPF (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ofev nella popolazione pediatrica di età inferiore a 6 anni per le ILD fibrosanti (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Nintedanib ha raggiunto le concentrazioni plasmatiche massime circa 2-4 ore dopo la somministrazione per via orale di capsule molli di gelatina a stomaco pieno (intervallo 0,5-8 ore). La biodisponibilità assoluta di una dose di 100 mg era pari al 4,69% (IC 90%: 3,615 - 6,078) nei volontari sani. L'assorbimento e la biodisponibilità sono ridotti dagli effetti del trasportatore e in maniera significativa dal metabolismo di primo passaggio. L'esposizione a nintedanib è aumentata proporzionalmente alla dose nell'intervallo di dosi 50-450 mg una volta al giorno e 150-300 mg due volte al giorno. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono state raggiunte al massimo entro una settimana di somministrazione.

Dopo l'assunzione di cibo l'esposizione a nintedanib aumentava di circa il 20% rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno (IC: 95,3 - 152,5%) e l'assorbimento ne risultava rallentato ( $t_{max}$  mediano a digiuno: 2,00 ore; a stomaco pieno: 3,98 ore).

In uno studio *in vitro*, mescolare nintedanib capsule con una piccola quantità di purea di mela o budino al cioccolato per un massimo di 15 minuti non ha avuto alcuna influenza sulla qualità farmaceutica.

Prolungando il tempo di esposizione a cibi morbidi sono stati osservati il rigonfiamento e la deformazione delle capsule, dovuti all'assorbimento di acqua da parte dell'involucro di gelatina della capsula. Non si prevede quindi che l'assunzione delle capsule con cibi morbidi alteri l'effetto clinico, se avviene immediatamente.

### Distribuzione

Nintedanib segue una cinetica di distribuzione almeno bifasica. Dopo l'infusione endovenosa è stato osservato un volume di distribuzione elevato ( $V_{ss}$ : 1.050 L, 45,0% gCV).

Il legame proteico *in vitro* di nintedanib nel plasma umano era elevato, con una frazione legata pari al 97,8%. L'albumina sierica è considerata la proteina con maggiore capacità di legame. Nintedanib è distribuito principalmente nel plasma, con un rapporto sangue/plasma pari a 0,869.

### Biotrasformazione

La reazione metabolica prevalente per nintedanib è la scissione idrolitica tramite le esterasi, che porta alla formazione di BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero. BIBF 1202 viene successivamente glucuronidato dagli enzimi uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasi (UGT), nello specifico da UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10, a BIBF 1202 glucuronide.

Solo una quantità ridotta della biotrasformazione di nintedanib era a carico del CYP, in cui il principale enzima coinvolto era CYP 3A4. Non è stato possibile rilevare il principale metabolita CYP-dipendente nel plasma nello studio ADME condotto sull'uomo. *In vitro*, il metabolismo CYP-dipendente era responsabile di circa il 5%, rispetto al 25% della scissione degli esteri. Nintedanib, BIBF 1202 e BIBF 1202 glucuronide non inibivano né inducevano gli enzimi CYP negli studi preclinici. Non si prevedono pertanto interazioni farmacologiche tra nintedanib e i substrati, gli inibitori o gli induttori del CYP.

### Eliminazione

La clearance plasmatica totale dopo l'infusione endovenosa era elevata (CL: 1,390 mL/min, 28,8% gCV). L'escrezione urinaria del principio attivo non modificato entro 48 ore era pari allo 0,05% della dose (31,5% gCV) dopo la somministrazione orale e pari a circa l'1,4% della dose (24,2% gCV) dopo la somministrazione endovenosa; la clearance renale era pari a 20 mL/min (32,6% gCV). La principale via di eliminazione della radioattività correlata al medicinale dopo somministrazione orale di [<sup>14</sup>C] nintedanib era l'escrezione per via fecale/biliare (93,4% della dose, 2,61% gCV). Il contributo all'escrezione renale della clearance totale era basso (0,649% della dose, 26,3% gCV). Il recupero globale era considerato completo (oltre il 90%) entro i 4 giorni successivi alla somministrazione. L'emivita terminale di nintedanib era tra 10 e 15 ore (gCV pari a circa il 50%).

### Linearità/Non linearità

La farmacocinetica (PK) di nintedanib può essere considerata lineare rispetto al tempo (cioè i dati per la dose singola possono essere estrapolati per ottenere i dati per la dose multipla). L'accumulo con somministrazioni multiple era pari a 1,04 volte per la  $C_{max}$  e 1,38 volte per l' $AUC_{\tau}$ . Le concentrazioni minime di nintedanib erano stabili per oltre un anno.

### Trasporto

Nintedanib è un substrato della P-gp. Per il potenziale di interazione di nintedanib con questo trasportatore, vedere paragrafo 4.5. Nintedanib non si è dimostrato un substrato né un inibitore di OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 o MRP-2 *in vitro*. Nintedanib non si è dimostrato un substrato di BCRP. *In vitro* è stato osservato solo un debole potenziale inibitorio per OCT-1, BCRP e P-gp, ritenuto di rilevanza clinica ridotta. La stessa caratteristica è stata osservata per nintedanib come substrato di OCT-1.

### Analisi farmacocinetica di popolazione nelle popolazioni speciali

Le proprietà farmacocinetiche di nintedanib erano simili nei volontari sani, nei pazienti con IPF, nei pazienti con altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo, nei pazienti con SSc-ILD e nei pazienti oncologici. In base ai risultati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione (PopPK) condotta su pazienti con IPF e carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (N=1.191) e in base a ricerche descrittive, l'esposizione a nintedanib non era influenzata dal sesso (corretto in base al peso corporeo), dalla compromissione renale lieve e moderata (stimata in base alla clearance della creatinina), dal consumo di alcol e dal genotipo P-gp. Le analisi PopPK hanno indicato effetti moderati sull'esposizione a nintedanib in base all'età, al peso corporeo e all'etnia (vedere di seguito).

In base all'elevata variabilità interindividuale osservata nell'esposizione, questi effetti non sono considerati clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Età*

L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età. L' $AUC_{\tau,ss}$  era diminuita del 16% per un paziente di 45 anni ed era aumentata del 13% per un paziente di 76 anni rispetto ad un paziente con età pari alla mediana di 62 anni. L'intervallo di età coperto dall'analisi era dai 29 agli 85 anni; circa il 5% della popolazione aveva più di 75 anni. In base ad un modello PopPK, è stato osservato un aumento dell'esposizione a nintedanib di circa il 20 - 25% nei pazienti di età  $\geq 75$  anni rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni.

#### *Popolazione pediatrica*

In base all'analisi dei dati farmacocinetici dello studio InPedILD (1199.337), la somministrazione orale di nintedanib secondo l'algoritmo di dosaggio basato sul peso ha determinato un'esposizione all'interno dell'intervallo osservato nei pazienti adulti. La media geometrica osservata delle esposizioni  $AUC_{\tau,ss}$  (coefficiente geometrico di variazione) è stata rispettivamente di 175 ng/ml h (85,1%) e 167 ng/mL h (83,6%) in 10 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni e 23 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni.

#### *Peso corporeo*

È stata osservata una correlazione inversa fra peso corporeo ed esposizione a nintedanib. L' $AUC_{\tau,ss}$  era aumentata del 25% per un paziente di 50 kg (5° percentile) ed era diminuita del 19% per un paziente di 100 kg (95° percentile) rispetto ad un paziente con il peso mediano di 71,5 kg.

#### *Etnia*

L'esposizione media della popolazione a nintedanib era maggiore del 33 - 50% nei pazienti cinesi, taiwanesi e indiani ed era maggiore del 16% nei pazienti giapponesi, mentre era inferiore del 16 - 22% nei pazienti coreani rispetto ai pazienti caucasici (dati corretti in base al peso corporeo). I dati disponibili sui soggetti di etnia africana erano molto limitati, ma rientravano nello stesso range dei dati disponibili per i soggetti caucasici.

#### *Compromissione epatica*

In uno specifico studio di fase I su dose singola confrontato con soggetti sani, l'esposizione a nintedanib in base alla  $C_{max}$  e all' $AUC$  era di 2,2 volte maggiore nei volontari con compromissione epatica lieve (Child Pugh A, 90% IC 1,3-3,7 per  $C_{max}$  e 1,2-3,8 per  $AUC$  rispettivamente). Nei volontari con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) l'esposizione era rispettivamente di 7,6 volte maggiore in base alla  $C_{max}$  (90% IC 4,4-13,2) e di 8,7 volte maggiore (90% IC 5,7-13,1) in base all' $AUC$ , rispetto ai volontari sani. I soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) non sono stati studiati.

#### *Trattamento in concomitanza con pirfenidone*

Il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato in uno studio farmacocinetico dedicato su pazienti con IPF. Il gruppo 1 ha ricevuto un'unica dose di nintedanib 150 mg prima e dopo titolazione di pirfenidone a 801 mg tre volte al giorno in condizioni di stabilità clinica (N=20 pazienti trattati). Il gruppo 2 ha ricevuto un trattamento in condizioni di stabilità clinica di pirfenidone 801 mg tre volte al giorno e ne è stato definito il profilo PK prima e dopo almeno 7 giorni di trattamento in concomitanza con nintedanib 150 mg due volte al giorno (N=17 pazienti trattati). Nel gruppo 1, le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano pari al 93% (57% - 151%) e al 96% (70% - 131%) rispettivamente per la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-tz}$  di nintedanib (n=12 per confronto intraindividuo). Nel gruppo 2, le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano pari al 97% (86% - 110%) e al 95% (86% - 106%) rispettivamente per la  $C_{max,ss}$  e l' $AUC_{\tau,ss}$  di pirfenidone (n=12 per confronto intraindividuo).

Sulla base dei risultati, non vi è alcuna evidenza di un'interazione farmacocinetica rilevante farmaco-farmaco tra nintedanib e pirfenidone somministrati in associazione (vedere paragrafo 4.4).

#### *Trattamento in concomitanza con bosentan*

In uno studio farmacocinetico dedicato, il trattamento di Ofev in concomitanza con bosentan è stato studiato su volontari sani. I soggetti hanno ricevuto un'unica dose di 150 mg di Ofev prima e dopo dosi multiple da 125 mg di bosentan due volte al giorno allo stato stazionario. Le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano del 103% (86% - 124%) e del 99% (91% - 107%) rispettivamente per la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-tz}$  di nintedanib (n=13), a conferma che la somministrazione di nintedanib in concomitanza con bosentan non ha alterato la farmacocinetica di nintedanib.

#### *Trattamento in concomitanza con contraccettivi ormonali orali*

In uno studio farmacocinetico dedicato, pazienti di sesso femminile con SSc-ILD hanno ricevuto una dose singola di un'associazione di 30 µg di etinilestradiolo e 150 µg di levonorgestrel prima e dopo la somministrazione due volte al giorno di 150 mg di nintedanib per almeno 10 giorni. Le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano rispettivamente del 117% (108% - 127%;  $C_{max}$ ) e del 101% (93% - 111%;  $AUC_{0-tz}$ ) per etinilestradiolo e del 101% (90% - 113%;  $C_{max}$ ) e del 96% (91% - 102%;  $AUC_{0-tz}$ ) per levonorgestrel (n=15), il che indica che la co-somministrazione di nintedanib non ha effetti rilevanti sull'esposizione plasmatica a etinilestradiolo e levonorgestrel.

#### *Rapporto esposizione-risposta*

Le analisi del rapporto esposizione-risposta nei pazienti con IPF e altre ILD fibrosanti croniche con fenotipo progressivo hanno indicato una debole relazione tra l'esposizione plasmatica a nintedanib e gli aumenti di ALT e/o AST. La dose effettivamente somministrata potrebbe essere un fattore predittivo migliore del rischio di sviluppare diarrea di qualsiasi intensità, anche se non è possibile escludere l'esposizione plasmatica come fattore di rischio (vedere paragrafo 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicologia generale

Gli studi di tossicità a dose singola nel ratto e nel topo hanno indicato un basso potenziale di tossicità acuta per nintedanib. Negli studi di tossicità a dose ripetuta in ratti giovani, sono stati osservati cambiamenti irreversibili dello smalto e della dentina degli incisivi a crescita rapida e continua, ma non dei premolari o dei molari. È stato inoltre osservato un ispessimento delle placche epifisarie durante le fasi di accrescimento osseo, che è risultato reversibile dopo l'interruzione del trattamento. Queste modifiche sono note per altri inibitori del VEGFR-2 e possono essere considerate effetti di classe.

In studi di tossicità condotti su animali non roditori sono stati osservati diarrea e vomito, accompagnati da riduzione del consumo di cibo e da perdita di peso corporeo.

Non vi era evidenza di aumenti degli enzimi epatici nel ratto, nel cane e nelle scimmie cynomolgus. Lievi aumenti degli enzimi epatici, non dovuti ad effetti avversi come la diarrea, sono stati osservati solo nelle scimmie rhesus.

#### Tossicità riproduttiva

Nel ratto, la mortalità embrio-fetale e gli effetti teratogeni sono stati osservati a livelli di esposizione inferiori all'esposizione umana alla MRHD di 150 mg due volte al giorno. Inoltre sono stati osservati effetti sullo sviluppo dello scheletro assiale e sullo sviluppo delle grandi arterie, a livelli di esposizione sub-terapeutici.

Nel coniglio, la mortalità embrio-fetale e gli effetti teratogeni sono stati osservati ad un'esposizione di circa 3 volte superiore rispetto alla MRHD; tuttavia sono stati notati effetti ambigui sullo sviluppo embrio-fetale dello scheletro assiale e del cuore già ad un'esposizione inferiore alla MRHD di 150 mg due volte al giorno.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto, sono stati osservati effetti sullo sviluppo pre- e post-natale ad un'esposizione inferiore rispetto alla MRHD.

Uno studio sulla fertilità maschile e sulle fasi iniziali dello sviluppo embrionale fino all'impianto, condotto sui ratti, non ha rivelato effetti sull'apparato riproduttivo maschile e sulla fertilità maschile.

Nel ratto, piccole quantità di nintedanib radiomarcato e/o dei suoi metaboliti sono escrete nel latte ( $\leq 0,5\%$  della dose somministrata).

Da studi di carcinogenicità della durata di 2 anni condotti su topi e ratti non è risultata evidenza di potenziale cancerogeno di nintedanib.

Gli studi di genotossicità non hanno indicato potenziale mutageno per nintedanib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Contenuto della capsula  
trigliceridi a catena media  
gliceridi semisintetici solidi  
lecitina (soia) (E322)

Capsula  
gelatina  
glicerolo (85%)  
titanio diossido (E171)  
ferro ossido rosso (E172)  
ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro  
gomma lacca  
ferro ossido nero (E172)  
glicole propilenico (E1520)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Ofev 100 mg capsule molli

Ofev 100 mg capsule molli sono disponibili nelle seguenti confezioni:  
- 30 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria  
- 60 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria

#### Ofev 150 mg capsule molli

Ofev 150 mg capsule molli sono disponibili nelle seguenti confezioni:  
- 30 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria

- 60 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

In caso di contatto con il contenuto della capsula, lavare immediatamente le mani con abbondante acqua (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ofev 100 mg capsule molli

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg capsule molli

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015

Data del rinnovo più recente: 23 settembre 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
GERMANIA

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parigi  
FRANCIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).