

Nidhi

(esilato de nintedanibe)

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Cápsulas moles

100 mg e 150 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nidhi

esilato de nintedanibe

APRESENTAÇÕES

Nidhi cápsulas moles de 100 mg e 150 mg: embalagem com 60 cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula mole de **Nidhi** 100 mg contém:

esilato de nintedanibe 120,4 mg
(correspondente a 100 mg de nintedanibe)
excipientes q.s.p. 1 cápsula mole

Cada cápsula mole de **Nidhi** 150 mg contém:

esilato de nintedanibe 180,6 mg
(correspondente a 150 mg de nintedanibe)
excipientes q.s.p. 1 cápsula mole

Cada cápsula contém os excipientes: triglicerídeos de cadeia média, lecitina, laurato de polioxilglicerídeos, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, goma laca, óxido de ferro preto, propilenoglicol e hidróxido de amônio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Foram suprimidas as informações que se referem às indicações do medicamento protegidas por patente.

Nidhi é indicado:

- para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES);
- para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo, com exceção da fibrose pulmonar idiopática;
- é também indicado em combinação com o docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma, após primeira linha de quimioterapia à base de platina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Doença Pulmonar Intersticial associada à Esclerose Sistêmica (DPI-ES)**

A eficácia clínica de esilato de nintedanibe foi estudada em pacientes com DPI-ES em um estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (estudo SENSCIS). Os pacientes foram diagnosticados com DPI-ES com base no critério de classificação de DPI-ES de 2013 do Colégio Americano de Reumatologia / Liga Europeia Contra o Reumatismo, e com tomografia

computadorizada de tórax de alta resolução, realizada dentro dos 12 meses anteriores. Um total de 580 pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para tratamento com esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia ou placebo duas vezes ao dia, por pelo menos 52 semanas, dos quais 576 foram tratados. A randomização foi estratificada pelo status do anticorpo anti-topoisomerase (ATA). Os pacientes permaneceram cegos para o tratamento por até 100 semanas (a mediana da exposição ao esilato de nintedanibe foi 15,4 meses; a exposição média ao esilato de nintedanibe foi 14,5 meses).²

O desfecho primário foi a taxa anual de declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF) ao longo de 52 semanas. Os desfechos secundários principais foram a mudança absoluta no escore de pele modificado de Rodnan (mRSS) à partir do período basal a semana 52, e a mudança absoluta à partir do período basal na semana 52 no Questionário Respiratório de Saint George (QRSG). Na população geral, 75,2% dos pacientes era do sexo feminino. A média (desvio padrão [DP, min-máx]) de idade foi de 54,0 (± 12,2; 20-79) anos. Dentre todos os pacientes, 51,9% tinham esclerose sistêmica cutânea difusa e 48,1% tinham esclerose sistêmica cutânea limitada. A média (DP) de tempo desde o primeiro aparecimento de um sintoma além do fenômeno de Raynaud foi de 3,49 (1,7) anos. 49,0% dos pacientes estavam em terapia estável com micofenolato no período basal (46,5% de micofenolato de mofetil, 1,9% de micofenolato de sódio, 0,5% de ácido micofenólico). O perfil de segurança nos pacientes com ou sem micofenolato no período basal foi comparável.²

Taxa anual de declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF)

A taxa anual de declínio da CVF (em mL) ao longo de 52 semanas foi significativamente reduzida em 41,0 mL nos pacientes tratados com esilato de nintedanibe em comparação aos pacientes tratados com placebo (Tabela 1)², correspondendo a um efeito relativo do tratamento de 43,8%².

Tabela 1: Taxa anual de declínio da CVF (mL) ao longo de 52 semanas.

| | Placebo | esilato de nintedanibe 150 mg, duas vezes ao dia |
|--|--------------|---|
| Número de pacientes avaliados | 288 | 287 |
| Taxa ¹ (erro padrão) de declínio ao longo de 52 semanas | -93,3 (13,5) | -52,4 (13,8) |
| Comparação vs placebo | | |
| Diferença ¹ | 41,0 | |
| IC de 95% | (2,9, 79,0) | |
| valor de p | <0,05 | |

¹Baseada em um coeficiente de regressão aleatório com variáveis categóricas fixas do efeito do tratamento, status ATA, gênero, efeito contínuo do tempo fixo, CVF no período basal (mL), idade, altura, e incluindo interações de tratamento por tempo e período basal por tempo. Efeito aleatório foi incluído para interrupções específicas por paciente e tempo. Os erros intra-pacientes foram modelados por uma matriz de variância e co-variância não-estruturada. A variabilidade entre indivíduos foi modelada por uma matriz de componentes de variância e co-variância.

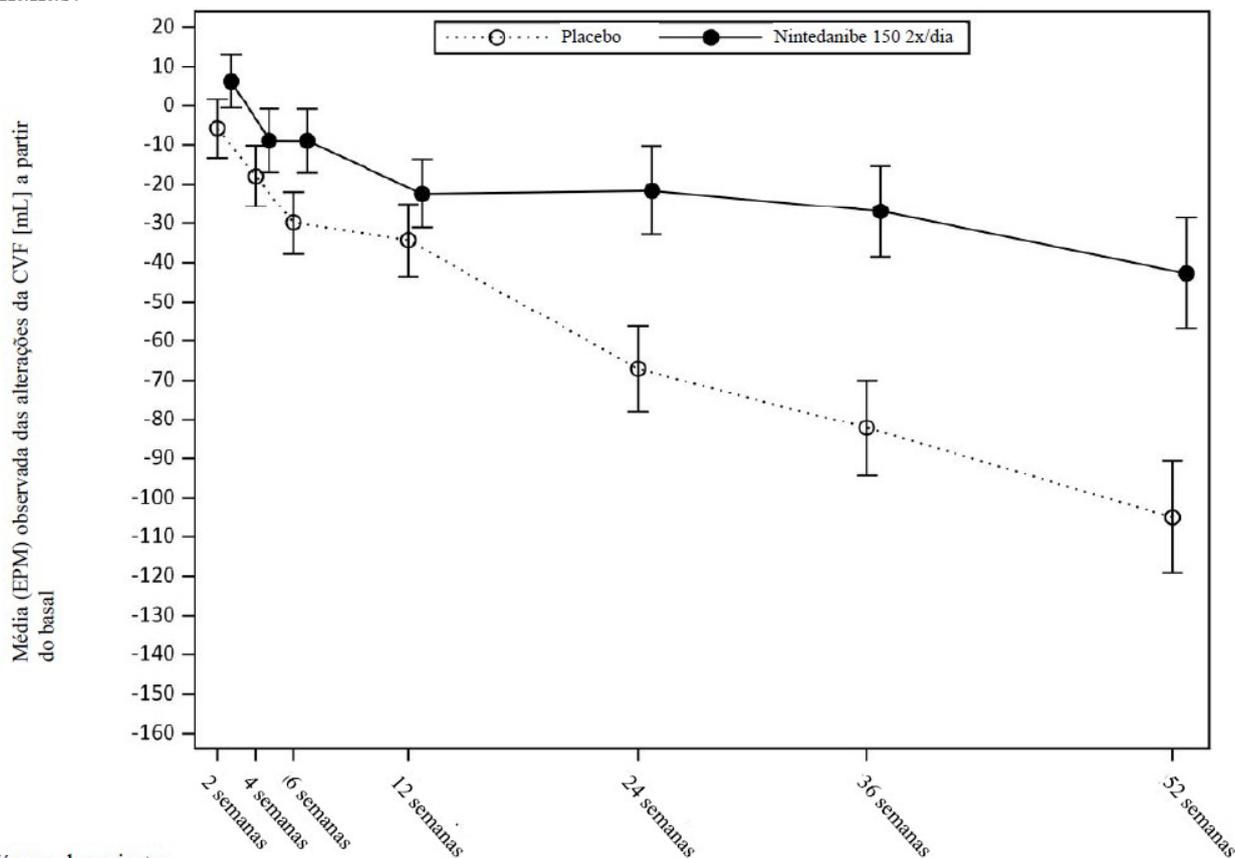
O efeito de esilato de nintedanibe na redução da taxa anual de declínio da CVF foi equivalente nas análises de sensibilidade pré-especificadas e não foi detectada heterogeneidade nos subgrupos pré-especificados (como idade, gênero e uso de micofenolato).

Além disso, efeitos similares foram observados em outros desfechos relacionados a função pulmonar, como alteração absoluta da CVF em mL no período basal na semana 52 (Figura 1 e Tabela 2) e taxa de declínio da CVF em porcentagem do predito ao longo de 52 semanas (Tabela 3), oferecendo suporte adicional para os efeitos do esilato de nintedanibe em reduzir a progressão da DPI-ES. Além disso, no grupo tratado com esilato de nintedanibe um número menor de pacientes apresentou declínio absoluto da CVF maior que 5% do previsto (20,6% dos pacientes tratados com esilato de nintedanibe versus 28,5% nos pacientes tratados com placebo, razão de chances (RC) = 0,65; p = 0,0287). O

declínio relativo maior que 10% da CVF em mL foi comparável dentre os dois grupos (16,7% no grupo tratado com esilato de nintedanibe versus 18,1% no grupo tratado com placebo, RC = 0,91, p = 0,6842). Nessas análises, foi atribuído o pior valor do paciente durante o tratamento para os valores faltantes de CVF na semana 52 ².

Uma análise exploratória dos dados até 100 semanas (maior duração de tratamento no estudo SENCIS) sugeriu que o efeito do tratamento com esilato de nintedanibe na redução da progressão da DPI-ES persistiu além de 52 semanas ².

Figura 1: Média (EPM) da alteração da CVF observada (mL) do período basal ao longo de 52 semanas.



Número de pacientes

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 283 | 281 | 280 | | 283 | | 280 | | 268 | | 257 |
| Placebo | 283 | 281 | 280 | | 283 | | 280 | | 268 | | 257 | |
| Nintedanibe 2x/dia | 150 | 283 | 281 | 273 | | 278 | | 265 | | 262 | | 241 |

Tabela 2: Alteração absoluta da CVF (em mL) do período basal na semana 52.

| | Placebo | esilato de nintedanibe 150 mg, duas vezes ao dia |
|---|----------------|--|
| Número de pacientes avaliados | 288 | 288 |
| Média (DP) no período basal | 2541,0 (815,5) | 2458,5 (735,9) |
| Alteração média ¹ (erro padrão) do período basal até a semana 52 | -101,0 (13,6) | -54,6 (13,9) |
| Comparação vs placebo | | |
| Média ¹ | | 46,4 |
| IC de 95% | | (8,1, 84,7) |
| valor p | | <0,05 |

¹Baseado em MMRM, com efeitos categóricos fixos de status ATA, visita, interações de tratamento por visita e basal por

visita, idade, gênero e altura. Visita foi uma medida repetida. Erros internos de intra-pacientes foram modelados por uma matriz de variância-covariância desestruturada. A média ajustada foi baseada em todos os pacientes analisados no modelo e não apenas em pacientes com medidas feitas no período basal e na semana 52).

Tabela 3: Taxa anual de declínio da CVF (porcentagem do predito) ao longo de 52 semanas.

| | Placebo | esilato de nintedanibe 150 mg, duas vezes ao dia |
|--|------------|---|
| Número de pacientes avaliados | 288 | 287 |
| Taxa ¹ (erro padrão) de declínio ao longo de 52 semanas | -2,6 (0,4) | -1,4 (0,4) |
| Comparação vs placebo | | |
| Diferença ¹ | | 1,15 |
| IC de 95% | | (0,09, 2,21) |
| valor p | | <0,05 |

¹Baseado em um coeficiente de regressão aleatório com variáveis categóricas fixas do efeito do tratamento, status ATA, efeito do tempo contínuo fixo, CVF no período basal (% predito), e incluindo interações de tratamento por tempo e período basal por tempo. Efeito aleatório foi incluído para interrupções específicas por paciente e tempo. Erros internos de intra-pacientes foram modelados por uma matriz de variância e covariância desestruturada. A variabilidade entre os indivíduos foi modelada por uma matriz de componentes de variância-covariância.

Alteração do escore de Pele de Rodnan Modificada (mRSS) do período basal até a semana 52

A alteração da média absoluta ajustada do mRSS à partir do basal até a semana 52 foi comparável entre o grupo tratado com esilato de nintedanibe (-2,17 (IC de 95% -2,69, -1,65)) e o grupo tratado com placebo (-1,96 (IC de 95% -2,48, -1,45)). A diferença da média ajustada entre os grupos de tratamento foi -0,21 (IC de 95%, -0,94, 0,53; p = 0,5785).

Alteração do escore total do Questionário Respiratório de St. George (QRSG) do período basal até a semana 52

A alteração da média absoluta ajustada do escore total do QRSG à partir do período basal até a semana 52 foi comparável entre o grupo tratado com esilato de nintedanibe (0,81 (IC de 95% -0,92, 2,55)) e o grupo tratado com placebo (-0,88 (IC de 95% -2,58, 0,82)). A diferença das médias ajustadas entre os grupos de tratamento foi 1,69 (IC de 95% -0,73, 4,12; p = 0,1711).

Análise de sobrevida

A mortalidade durante todo o estudo foi comparável entre o grupo tratado com esilato de nintedanibe (n = 10; 3,5%) e o grupo tratado com placebo (n = 9; 3,1%). A análise do tempo até o óbito durante todo o estudo resultou em um RR de 1,16 (IC de 95% 0,47, 2,84; p = 0,7535).

Efeito no intervalo QT

As medições de QT/QTc foram registradas e analisadas a partir de um estudo dedicado, realizado em pacientes com carcinoma de células renais comparando monoterapia com nintedanibe versus monoterapia com sunitinibe.¹ Neste estudo, doses orais únicas de 200 mg de nintedanibe, bem como doses orais múltiplas de 200 mg de nintedanibe duas vezes ao dia, administradas durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QTcF.

Estudos pediátricos

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

- **Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo**

A eficácia clínica de esilato de nintedanibe foi estudada em pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo em um estudo de fase III, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo (INBUILD). Pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) foram excluídos. Pacientes com diagnóstico clínico de DPIs fibrosantes crônicas foram selecionados se tivessem fibrose relevante (>10% de características fibróticas) em tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e apresentassem critérios de progressão. Foram considerados critérios de progressão pelo menos um dos seguintes, nos últimos 24 meses, apesar de tratamento prévio: declínio relativo $\geq 10\%$ do predito da capacidade vital forçada (CVF); ou declínio relativo da CVF ≥ 5 a $< 10\%$ com agravamento dos sintomas; ou declínio relativo da CVF ≥ 5 a $< 10\%$ com aumento na extensão das alterações fibróticas na imagem de tórax; ou agravamento dos sintomas respiratórios e aumento da extensão das alterações fibróticas na imagem de tórax. Um total de 663 pacientes foi randomizado na razão de 1:1 para receber esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia ou placebo por pelo menos 52 semanas. A mediana de exposição a esilato de nintedanibe durante todo o estudo foi de 17,4 meses e a média da exposição a esilato de nintedanibe durante todo o estudo foi de 15,6 meses). A randomização foi estratificada com base no padrão fibrótico na TCAR, avaliada por revisão central. Foram randomizados 412 pacientes com TCAR com padrão fibrótico semelhante a pneumonia intersticial usual (PIU) e 251 pacientes com outros padrões fibróticos na TCAR. Duas populações co-primárias foram definidas para análise neste estudo: todos os pacientes (população geral) e pacientes com padrão fibrótico semelhante a PIU na TCAR. Pacientes com outros padrões fibróticos na TCAR representaram a população “complementar”³.

O desfecho primário foi a taxa anual de declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF), em mL, ao longo de 52 semanas. Os desfechos secundários principais foram alteração absoluta à partir do período basal na pontuação total no questionário breve de doença pulmonar intersticial de King (K-BILD) na semana 52, tempo até a primeira exacerbação aguda da DPI ou morte ao longo de 52 semanas, e tempo até a morte ao longo de 52 semanas.

Os pacientes tinham uma média (desvio padrão [DP; mín-máx]) de idade de 65,8 anos (9,8; 27-87) e a CVF% predito média foi 69,0% (15,6; 42-137). Os diagnósticos clínicos subjacentes de DPI em grupos representados no estudo foram pneumonite de hipersensibilidade (26,1%), DPIs autoimunes (25,6%), pneumonia intersticial idiopática inespecífica (18,9%), pneumonia intersticial idiopática não classificável (17,2%), e outras DPIs (12,2%).

Taxa anual de declínio da CVF

A taxa anual de declínio da CVF (em mL) ao longo de 52 semanas foi significativamente reduzida em 107,0 mL em pacientes que receberam esilato de nintedanibe, comparado a pacientes que receberam placebo (Tabela 4), correspondendo a um efeito relativo do tratamento de 57,0%.

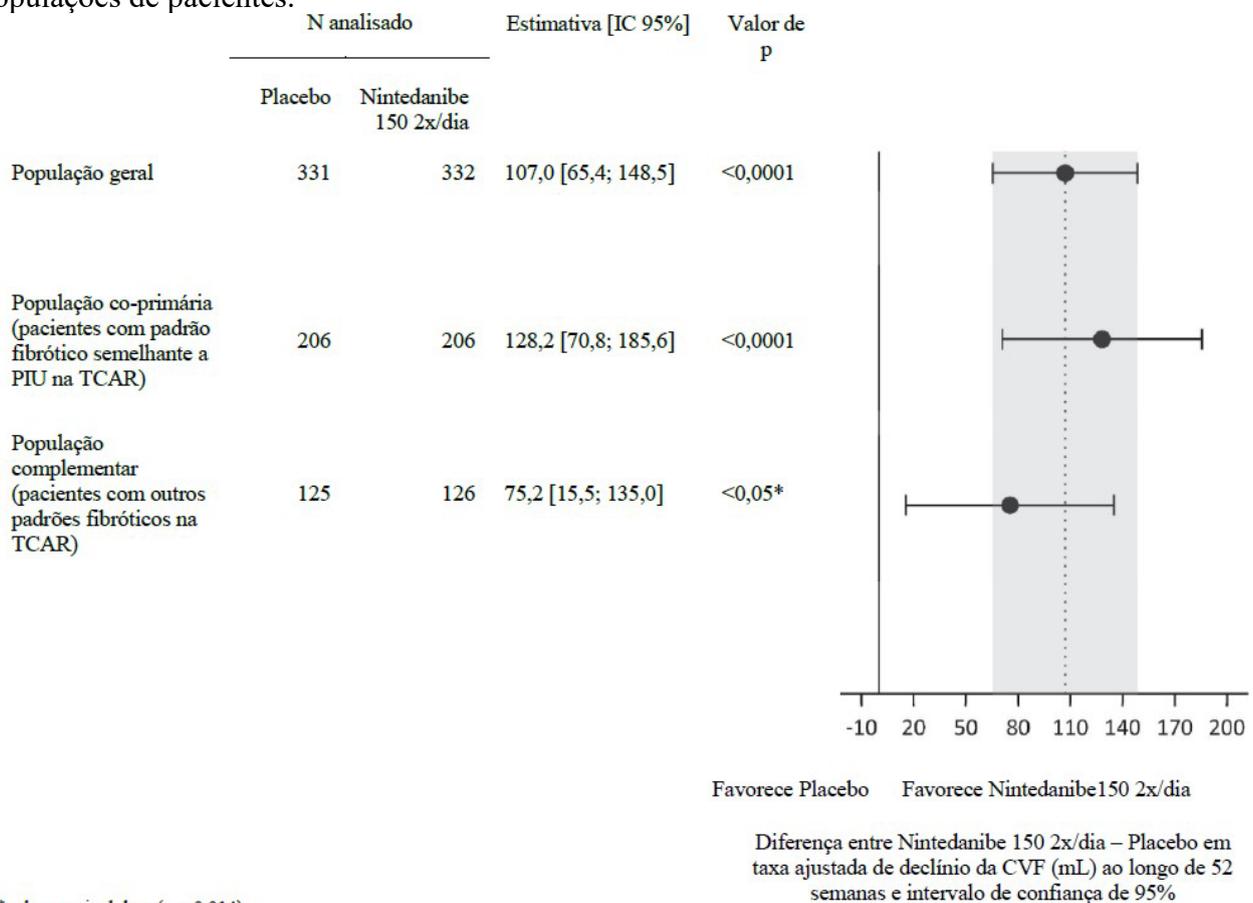
Tabela 4: Taxa anual de declínio da CVF (mL) ao longo de 52 semanas.

| | Placebo | esilato de nintedanibe 150 mg 2 vezes ao dia |
|---|------------------|---|
| Número de pacientes analisados | 331 | 332 |
| Taxa ¹ (erro padrão) de declínio da CVF ao longo de 52 semanas | -187,8 (14,8) | -80,8 (15,1) |
| Comparação vs placebo | | |
| Diferença ¹ | | 107,0 |
| IC de 95% | | (65,4; 148,5) |
| Valor de p | | <0,0001 |

¹Baseada em um coeficiente de regressão aleatório com efeitos categóricos fixos do tratamento, padrão TCAR, efeitos contínuos fixos de tempo, CVF basal (mL), e incluindo interações de tratamento por tempo e basal por tempo.

Resultados similares foram observados na população co-primária de pacientes com padrão fibrótico semelhante a PIU na TCAR: a taxa anual de declínio da CVF foi -211,1 mL/ano no grupo placebo (n=206) e -82,9 mL/ano no grupo esilato de nintedanibe (n=206). A diferença entre os grupos de tratamento foi 128,2 mL/ano (IC de 95%: 70,8, 185,6; p<0,0001). Além disso, o efeito do tratamento foi consistente na população complementar de pacientes com outros padrões fibróticos na TCAR. A taxa anual de declínio da CVF foi - 154,2 mL/ano no grupo placebo (n=125) e -79,0 mL/ano no grupo esilato de nintedanibe (n=126). A diferença entre os grupos de tratamento foi 75,2 mL/ano (IC de 95%: 15,5, 135,0) com valor nominal de p <0,05 (p=0,014) (Figura 2).

Figura 2: Gráfico de floresta da taxa anual de declínio da CVF (mL) ao longo de 52 semanas nas populações de pacientes.

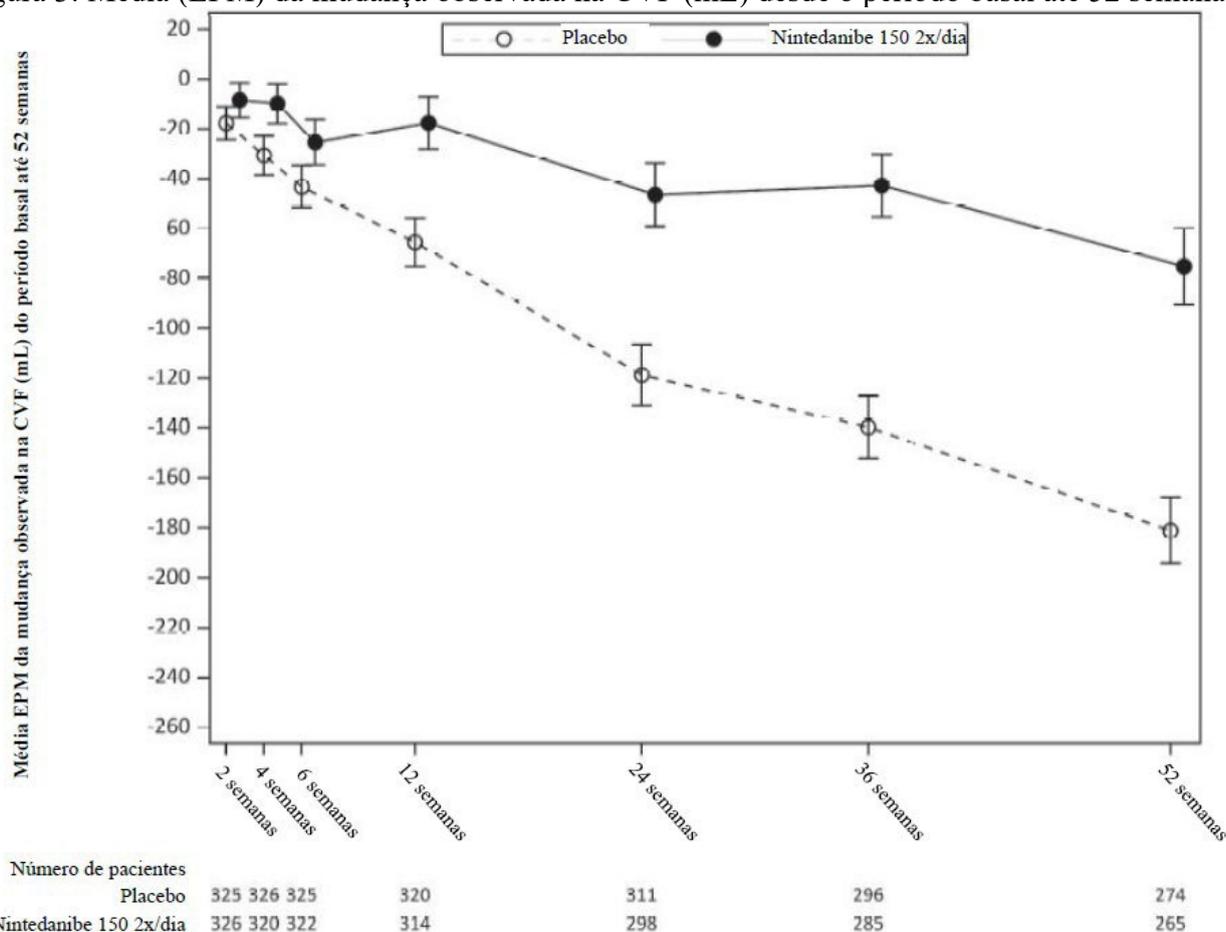


*valor nominal de p (p = 0,014)

A robustez do efeito de esilato de nintedanibe na redução da taxa anual de declínio da CVF foi confirmada em todas as análises de sensibilidade pré-especificadas e resultados consistentes foram observados em todos os subgrupos pré-especificados (por exemplo, gênero, grupos de idade, raça, CVF% predito no período basal, e diagnóstico clínico subjacente de DPI em grupos).

A Figura 3 mostra a evolução da mudança na CVF desde o período basal ao longo do tempo nos grupos de tratamento.

Figura 3: Média (EPM) da mudança observada na CVF (mL) desde o período basal até 52 semanas.



EPM = erro padrão da média

Adicionalmente, efeitos favoráveis de esilato de nintedanibe foram observados na variação absoluta da média ajustada desde o período basal na CVF% predito na semana 52. A variação absoluta da média ajustada do período basal até a semana 52 na CVF% predito foi menor no grupo nintedanibe (-2,62%) do que no grupo placebo (-5,86%). A diferença média ajustada entre os grupos de tratamento foi 3,24 (IC de 95%: 2,09, 4,40, valor nominal de $p < 0,0001$).

Análise de pacientes respondedores na CVF

A proporção de pacientes respondedores na CVF, definida como pacientes com declínio relativo na CVF% predito menor que 5%, foi maior no grupo esilato de nintedanibe quando comparado ao placebo. Resultados similares foram observados em análises utilizando limiar de 10% (Tabela 5).

Tabela 5: Proporção de pacientes respondedores na CVF na semana 52 no estudo INBUILD.

| | Placebo | esilato de nintedanibe 150 mg 2 vezes ao dia |
|---|---------------|---|
| Número de pacientes analisados | 331 | 332 |
| Limiar de 5% | | |
| Número (%) de pacientes respondedores na CVF ¹ | 104 (31,4) | 158 (47,6) |
| Comparador vs placebo | | |
| Razão de probabilidade ² | | 2,01 |

| | | |
|---|------------|--------------|
| IC de 95% | | (1,46, 2,76) |
| Valor nominal de p | | <0,0001 |
| Limiar de 10% | | |
| Número (%) de pacientes respondedores na CVF ¹ | 169 (51,1) | 197 (59,3) |
| Comparador vs placebo | | |
| Razão de probabilidade ² | | 1,42 |
| IC de 95% | | (1,04, 1,94) |
| Valor nominal de p | | 0,0268 |

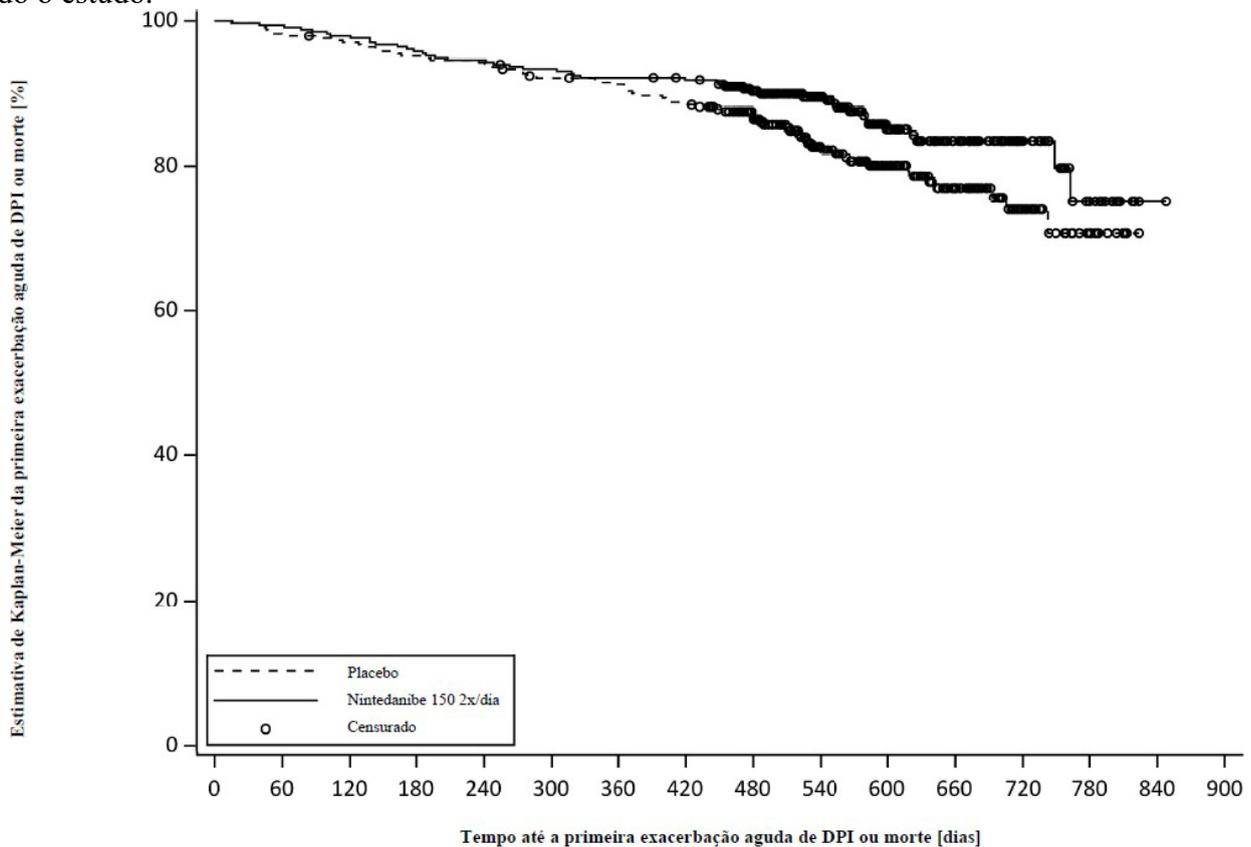
¹Pacientes respondedores são aqueles que não apresentaram declínio relativo superior a 5% ou maior do que 10% da CVF% predito, dependendo do limiar e com uma avaliação da CVF na semana 52 (pacientes com dados ausentes na semana 52 foram considerados como não-respondedores).

² Com base em um modelo de regressão logística com covariável contínuo na CVF% predito no período basal e covariável binário na TCAR.

Tempo até a primeira exacerbação aguda de DPI ou morte

O risco de primeira exacerbação aguda de DPI ou morte foi: razão de risco (RR) de 0,80 (IC de 95%: 0,48, 1,34) na semana 52; RR de 0,67 (IC de 95%: 0,46; 0,98) ao longo de todo o estudo entre o grupo tratado com esilato de nintedanibe comparado ao grupo placebo (Figura 4).

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier do tempo até a primeira exacerbação aguda de DPI ou morte durante todo o estudo.



| Número sob risco | | 0 | 60 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | 420 | 480 | 540 | 600 | 660 | 720 | 780 | 840 |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Placebo | 331 | 325 | 320 | 314 | 311 | 302 | 298 | 290 | 252 | 171 | 121 | 77 | 35 | 13 | 0 | 0 |
| Nintedanibe 150 2x/dia | 332 | 330 | 325 | 318 | 314 | 309 | 305 | 303 | 268 | 194 | 127 | 81 | 35 | 14 | 1 | 0 |

Análise de sobrevida

O número de pacientes que morreram ao longo de 52 semanas foi 16 (4,8%) no grupo esilato de nintedanibe comparado a 17 (5,1%) no grupo placebo; a razão de risco (RR) foi 0,94 (IC de 95%: 0,47, 1,86; valor nominal de $p = 0,8544$).

O número de pacientes que morreram durante todo o período do estudo foi 36 (10,8%) no grupo esilato de nintedanibe comparado a 45 (13,6%) no grupo placebo; a RR foi 0,78 (IC de 95%: 0,50, 1,21; valor nominal de $p = 0,2594$).

Tempo para progressão (declínio absoluto $\geq 10\%$ na CVF% predito) ou morte

A razão de risco (RR) para a redução do risco de progressão (declínio absoluto $\geq 10\%$ na CVF% predito) ou morte durante o período de tratamento de 52 semanas foi 0,65 (IC de 95%: 0,49, 0,85; valor nominal de $p = 0,0017$); ao longo de todo o estudo, a razão de risco (RR) foi 0,66 (IC de 95%: 0,53, 0,83; $p = 0,0003$), indicando uma redução de 34% no risco de progressão (declínio absoluto $\geq 10\%$ na CVF% predito) ou morte em pacientes recebendo esilato de nintedanibe comparado ao placebo.

Qualidade de vida

No estudo INBUILD a qualidade de vida relacionada à saúde na semana 52 foi medida utilizando a alteração absoluta à partir do período basal na pontuação total no questionário breve de doença pulmonar intersticial de King (K-BILD) (faixa de 0-100, pontuações mais altas indicam melhor estado de saúde).

O ponto estimado para a variação da média ajustada na pontuação total do K-BILD à partir do período basal até a semana 52 foi de -0,79 unidades no grupo placebo e 0,55 no grupo esilato de nintedanibe. A diferença entre os grupos de tratamento foi 1,34 (IC de 95%: -0,31, 2,98; valor nominal de $p = 0,1115$).

Efeito no intervalo QT

As medidas de QT/QTc foram registradas e analisadas à partir de um estudo dedicado realizado em pacientes com carcinoma de células renais comparando a monoterapia com nintedanibe versus a monoterapia com sunitinibe.¹ Neste estudo de doses orais únicas de 200 mg de nintedanibe, bem como doses orais múltiplas de 200 mg de nintedanibe duas vezes ao dia, administradas durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QTcF.

Estudos pediátricos

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

- **Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

Eficácia no estudo pivotal de fase III LUME-Lung 1⁴

A eficácia e a segurança de esilato de nintedanibe foram investigadas em 1.314 pacientes com CPNPC localmente avançado, metastático ou recorrente após uma linha prévia de quimioterapia. O estudo incluiu 658 pacientes (50,1%) com adenocarcinoma, 555 pacientes (42,2%) com carcinoma de células escamosas e 101 pacientes (7,7%) com outras histologias tumorais⁴.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber 200 mg de esilato de nintedanibe via oral, duas vezes ao dia, em combinação com 75 mg/m² de docetaxel intravenoso a cada 21 dias ($n = 655$) ou placebo via oral, duas vezes ao dia, em combinação com 75 mg/m² de docetaxel a cada 21 dias ($n = 659$). A randomização foi estratificada de acordo com o status do Grupo de Oncologia Cooperativo

do Leste (ECOG) (0 vs. 1), tratamento prévio com bevacizumabe (sim vs. não), metástase cerebral (sim vs. não) e histologia do tumor (histologia de tumor escamoso vs. não escamoso).

As características dos pacientes foram equilibradas entre os braços de tratamento na população global e nos pacientes com adenocarcinoma. Na população global, 72,7% dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes foi não asiática (81,6%), a idade mediana foi de 60 anos, o status de desempenho ECOG basal foi 0 (28,6%) ou 1 (71,3%); um paciente teve um status de desempenho ECOG basal de 2. 5,8% dos pacientes apresentaram metástase cerebral estável na entrada do estudo e 3,8% tiveram tratamento prévio com bevacizumabe⁴.

O estágio da doença foi determinado no momento do diagnóstico usando a Edição 6 ou 7 da União Internacional Contra o Câncer (UICC)/Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (AJCC). Na população global, 16,0% dos pacientes tinham doença em estágio <IIIB/IV, 22,4%, tinham doença em estágio IIIB e 61,6% tinham doença em estágio IV. 9,2% dos pacientes entraram no estudo com o estágio da doença localmente recorrente, conforme tinham sido avaliados no período basal. Para os pacientes com tumor de histologia de adenocarcinoma, 15,8% tinham doença em estágio <IIIB/IV, 15,2%, tinham doença em estágio IIIB e 69,0% tinham doença em estágio IV⁴.

5,8% dos pacientes com adenocarcinoma entraram no estudo com o estágio da doença localmente recorrente conforme tinham sido avaliados no período basal. “Localmente recorrente” foi definido como recorrência local do tumor sem metástase no início do estudo⁴.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada por um comitê de revisão independente (CRI), com base na população com intenção de tratar (IDT) e testada por histologia. A sobrevida global (SG) foi o principal desfecho secundário. Outros resultados de eficácia incluíram resposta objetiva, controle da doença, mudança no tamanho do tumor e qualidade de vida relacionada à saúde⁴.

Como mostrado na Tabela 5, a adição de esilato de nintedanibe ao docetaxel levou a uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte de 21% para a população global (RR 0,79; IC de 95%: 0,68 - 0,92; p= 0,0019) como determinado pelo CRI. Esse resultado foi confirmado na análise de SLP de acompanhamento (RR 0,85, IC de 95%: 0,75 - 0,96; p = 0,0070) que incluiu todos os eventos coletados no momento da análise final da SG. A análise de sobrevida global na população global não atingiu significância estatística (RR 0,94; IC de 95%: 0,83-1,05)⁴.

A destacar, as análises pré-planejadas conforme a histologia mostraram diferenças estatisticamente significativas na SG entre os braços de tratamento somente na população com adenocarcinoma⁴.

A adição de esilato de nintedanibe ao docetaxel levou a uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte de 23% para a população com adenocarcinoma (RR 0,77; IC de 95%: 0,62 - 0,96). De acordo com essas observações, os desfechos relacionados do estudo, tais como controle da doença e mudança no tamanho do tumor, mostraram melhorias significativas⁴.

Tabela 5: Resultados de eficácia do estudo LUME-Lung 1 para todos os pacientes e para pacientes com histologia de tumor de adenocarcinoma.

| | Todos os pacientes | | Histologia de tumor de adenocarcinoma | |
|--|------------------------|------------------|---------------------------------------|------------------|
| | esilato de nintedanibe | Placebo | esilato de nintedanibe | Placebo |
| Sobrevida livre de progressão* | (n = 565) | (n = 569) | (n = 277) | (n = 285) |
| Número de Mortes ou Progressões, n(%). | 339 (60,0) | 375 (65,9) | 152 (54,9) | 180 (63,2) |
| SLP mediana [meses] | 3,4 | 2,7 | 4,0 | 2,8 |
| RR (IC de 95%) ** | 0,79 (0,68, 0,92) | | 0,77 (0,62, 0,96) | |

| | | | | |
|---|----------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Teste Log-Rank estratificado valor de p** | 0,0019 | | 0,0193 | |
| Controle da doença [%]* | 48,5 | 37,6 | 60,6 | 43,9 |
| Razão de probabilidade (IC de 95%)+ | 1,56 (1,23, 1,98) | | 1,98 (1,41, 2,77) | |
| valor de p+ | 0,0002 | | <0,0001 | |
| Resposta objetiva [%]* | 3,4 | 1,9 | 4,3 | 3,5 |
| Razão de probabilidade (IC de 95%)+ | 1,77 (0,85, 3,89) | | 1,25 (0,53, 3,01) | |
| valor de p+ | 0,1283 | | 0,6122 | |
| Média ajustada da melhor % de mudança do tamanho do tumor desde o período basal [%] | -3,93 | 1,15 | -7,38 | -0,28 |
| valor de p° | 0,0002 | | 0,0002 | |
| Sobrevida Global*** | (n= 655) | (n= 659) | (n= 322) | (n=336) |
| Número de eventos de SG, n (%). | 564 (86,1) | 557 (84,5) | 259 (80,4) | 276 (82,1) |
| SG mediana [meses] | 10,1 | 9,1 | 12,6 | 10,3 |
| RR (IC de 95%) | 0,94 (0,83, 1,05) | | 0,83 (0,70, 0,99) | |
| Teste Log-Rank estratificado valor de p* | 0,2720 | | 0,0359 | |

* Análise primária de SLP baseada em um total de 713 eventos de SLP na população global.

** Estratificada por status de desempenho ECOG basal (0 vs. 1), metástases cerebrais no período basal (sim vs. não) e tratamento prévio com bevacizumabe (sim vs. não) e, na população de todos os pacientes, é adicionalmente estratificada pela histologia do tumor (escamosa vs. não escamosa).

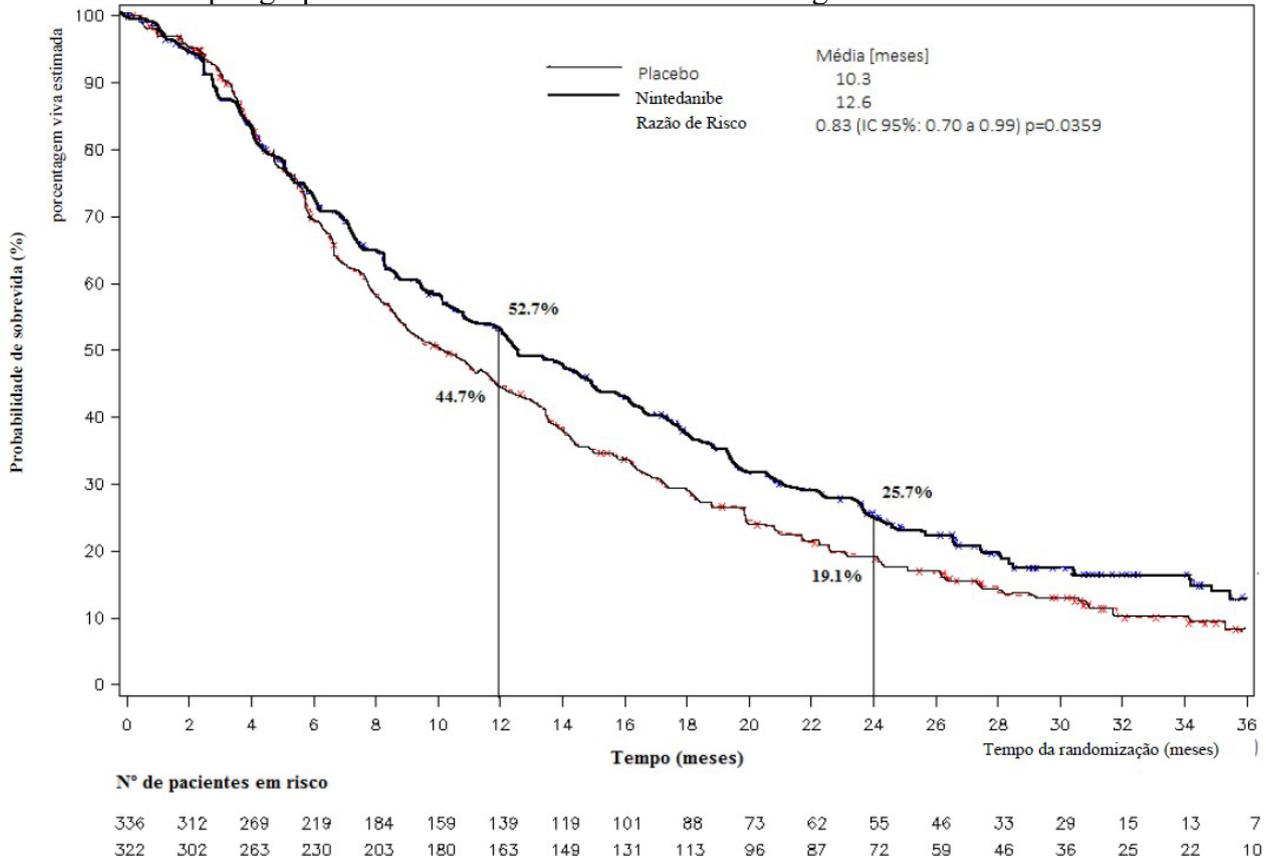
*** Análise de SG baseada em um total de 1121 mortes na população global.

+ A razão de probabilidade e o valor de p são obtidos por um modelo de regressão logística ajustado para o status de desempenho ECOG no período basal (0 vs. 1) e, na população de todos os pacientes, é adicionalmente ajustada pela histologia do tumor (escamosa vs. não escamosa).

° Média ajustada da melhor % de mudança desde o período basal e valor de p gerado de um modelo ANOVA ajustando para status de desempenho ECOG basal (0 vs. 1), metástases cerebrais no período basal (sim vs. não) e tratamento prévio com bevacizumabe (sim vs. não). Na população de todos os pacientes, é adicionalmente ajustada pela histologia do tumor (escamosa vs. não escamosa). Um paciente (135301) tem status de desempenho ECOG basal de 2.

Uma melhoria estatisticamente significativa na SG favorecendo o tratamento com esilato de nintedanibe associado ao docetaxel foi demonstrada em pacientes com adenocarcinoma, com uma redução de 17% no risco de morte (RR 0,83, p = 0,0359) e uma melhoria na SG mediana de 2,3 meses (10,3 vs. 12,6 meses, Figura 5)⁴.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global de pacientes com histologia de tumor de adenocarcinoma por grupo de tratamento no estudo LUME-Lung 1.



Uma avaliação pré-especificada foi realizada na população de pacientes com adenocarcinoma considerados com um prognóstico de tratamento particularmente ruim, ou seja, pacientes que evoluíram durante ou logo após a terapia de primeira linha antes da entrada no estudo. Essa população incluiu pacientes com adenocarcinoma identificados no período basal que tenham progredido e entrado no estudo a menos de nove meses desde o início da sua terapia de primeira linha. O tratamento desses pacientes com esilato de nintedanibe em combinação com docetaxel reduziu o risco de morte em 25%, em comparação com placebo mais docetaxel (RR 0,75, IC de 95%: 0,60 - 0,92, p = 0,0073). A SG mediana melhorou em três meses (esilato de nintedanibe: 10,9 meses; placebo: 7,9 meses)⁴.

Em uma análise post-hoc em pacientes com adenocarcinoma que progrediram e entraram no estudo em ≥ 9 meses desde o início de sua terapia de primeira linha, a diferença não alcançou significância estatística (RR para SG: 0,89, IC de 95% 0,66 - 1,19).

A proporção de pacientes com adenocarcinoma com estágio < IIIB/IV no momento do diagnóstico foi pequena e equilibrada entre os braços de tratamento (placebo: 54 pacientes (16,1%); esilato de nintedanibe: 50 pacientes, (15,5%)). A RR para esses pacientes para SLP e SG foi de 1,24 (IC de 95%: 0,68, 2,28) e 1,09 (IC de 95%: 0,70, 1,70), respectivamente. No entanto, o tamanho da amostra foi pequeno, não houve interação significativa e o IC foi amplo e incluiu a RR para a SG da população total com adenocarcinoma.

Efeito no intervalo QT

As medições de QT/QTc foram registradas e analisadas a partir de um estudo dedicado, realizado em pacientes com carcinoma de células renais comparando a monoterapia com nintedanibe versus monoterapia com sunitinibe.¹ Neste estudo, doses orais únicas de 200 mg de nintedanibe, bem como doses orais múltiplas de 200 mg de nintedanibe duas vezes ao dia, administradas durante 15 dias, não

prolongaram o intervalo QTcF.

Entretanto, nenhum estudo QT completo de nintedanibe administrado em combinação com docetaxel foi conduzido.

Estudos pediátricos

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

Referências bibliográficas:

1. Eisen T, Shparyk Y, Macleod N, et al. Effect of small angiokinase inhibitor nintedanib (BIBF 1120) on QT interval in patients with previously untreated, advanced renal cell cancer in an open-label, phase II study. *Invest New Drugs*. 2013; 31(5): 1283- 93.
2. Distler O, Highland A, Kristin B, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019. Publicado online em: 20 de Maio de 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903076>.
3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718-27.
4. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(2):143–55.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico - inibidor da proteína quinase, código ATC: L01EX09.

3.1. Mecanismo de ação

O nintedanibe é uma molécula pequena que age como inibidor triplo de tirosina quinase incluindo o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β , receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Além disso, nintedanibe inibe as proteínas tirosina quinases semelhantes à Fms (Flt-3), as proteínas tirosina quinases linfócito-específica (Lck), as quinases Lync, as proteínas tirosina quinases de proto-oncogene Src (Src) e as quinases de receptor de fator estimulador de colônias 1 (CSF1R). O nintedanibe liga-se competitivamente ao sítio de ligação de adenosina trifosfato (ATP) dessas quinases e bloqueia as cascatas de sinalização intracelular, as quais demonstraram-se envolvidas na patogênese da remodelação do tecido fibrótico em doenças pulmonares intersticiais. Através de ligação competitiva no sítio de ligação de ATP dos receptores VEGFR, PDGFR e FGFR, o nintedanibe bloqueia a sinalização intracelular crucial para a proliferação e sobrevivência de células endoteliais, assim como de células perivasculares (pericitos e células musculares lisas vasculares).

3.2. Farmacodinâmica

- **Tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo**

Em estudos in vitro com células humanas, o nintedanibe demonstrou inibir processos considerados envolvidos na iniciação da patogênese fibrótica, na liberação de mediadores pró-fibróticos das células sanguíneas monocíticas periféricas e na polarização de macrófagos para macrófagos ativados alternativamente. O nintedanibe demonstrou inibir os processos fundamentais da fibrose de órgãos,

proliferação e migração de fibroblastos e transformação no fenótipo de miofibroblasto ativo, e secreção de matriz extracelular. Em estudos em animais em múltiplos modelos de ES/DPI-ES, doença pulmonar intersticial associada a artrite reumatoide (DPI-AR) e outras fibroses de órgãos, o nintedanibe demonstrou efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos no pulmão, pele, coração, rim e fígado. O nintedanibe também exerceu atividade vascular, reduzindo a apoptose de células endoteliais microvasculares da derme, e atenuou o remodelamento vascular nos pulmões através da redução da proliferação de células do músculo liso vascular, da redução da espessura das paredes das veias pulmonares e da porcentagem de veias pulmonares ocluídas.

- **Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

A angiogênese tumoral é uma característica essencial, que contribui para o crescimento do tumor, progressão e formação de metástase. É predominantemente desencadeada pela liberação de fatores pró-angiogênicos secretados pela célula tumoral (ou seja, VEGF e bFGF) para atrair células endoteliais hospedeiras, assim como células perivasculares, para facilitar o fornecimento de oxigênio e nutrientes pelo sistema vascular do hospedeiro. Em modelos pré-clínicos de doença, o nintedanibe, como agente único, interferiu efetivamente na formação e manutenção do sistema vascular do tumor, resultando em uma inibição do crescimento e estase do tumor. Particularmente, o tratamento de xenoinxertos de tumor com nintedanibe levou a uma rápida redução na densidade de microvasos tumorais, na cobertura dos pericitos dos vasos e na perfusão do tumor.

As avaliações de imagem por ressonância magnética de contraste dinâmico aumentado (DCE-MRI) mostraram um efeito antiangiogênico de nintedanibe em humanos. Isto não foi claramente dependente da dose, porém a maioria das respostas foi observada em doses ≥ 200 mg. A regressão logística revelou uma associação estatisticamente relevante do efeito antiangiogênico à exposição ao nintedanibe. Os efeitos na DCE-MRI foram observados 24-48 h após a primeira ingestão do medicamento e foram preservados ou até mesmo aumentados após o tratamento contínuo durante várias semanas. Nenhuma correlação da resposta de DCE-MRI e subsequente redução clinicamente significativa no tamanho da lesão alvo foi encontrada, porém a resposta de DCE-MRI foi associada com a estabilização da doença.

Efeito no intervalo QT

As informações disponíveis sobre os efeitos no intervalo QT estão descritas na seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA.

3.3. Farmacocinética

A farmacocinética de nintedanibe pode ser considerada linear em relação ao tempo (isto é, os dados de dose única podem ser extrapolados para os dados de doses múltiplas). O acúmulo em múltiplas administrações foi de 1,04 vezes para $C_{máx}$ e 1,38 vezes para $ASC\tau$. As concentrações mínimas de nintedanibe permaneceram estáveis por mais de um ano.

Absorção

O nintedanibe atingiu concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente 2-4 horas após a administração oral de cápsulas gelatinosas moles sob condições de alimentação (intervalo de 0,5-8 horas). A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg foi de 4,69% (IC de 90%: 3,615-6,078) em voluntários saudáveis. A absorção e a biodisponibilidade são diminuídas por efeitos de transportadores e metabolismo substancial de primeira passagem. Foi demonstrada proporcionalidade da dose por aumento da exposição ao nintedanibe (intervalo de dose 50-450 mg uma vez ao dia e 150-300 mg duas vezes ao dia). As concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio foram atingidas dentro de uma semana após a administração, no mais tardar. Após a ingestão de alimentos, a exposição ao nintedanibe aumentou em aproximadamente 20% em comparação à administração

realizada em jejum (IC: 95,3-152,5%) e houve retardo na absorção ($t_{\text{máx}}$ mediano em jejum: 2,00 horas; alimentado: 3,98 horas).

Distribuição

O nintedanibe segue uma cinética com disposição ao menos bifásica. Após infusão intravenosa, foi observado um grande volume de distribuição (V_{ss} : 1050 L, 45,0% gCV). A ligação proteica avaliada in vitro de nintedanibe em plasma humano foi elevada, com uma fração ligada de 97,8%. A albumina sérica é considerada a principal proteína de ligação. O nintedanibe é preferencialmente distribuído no plasma com uma razão plasma/sangue de 0,869.

Biotransformação

A reação metabólica predominante para nintedanibe é a clivagem hidrolítica por esterases, resultando na porção de ácido livre BIBF 1202. O BIBF 1202 é posteriormente glicuronizado por enzimas UGT, a citar, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10, ao glicuronídeo BIBF 1202. Apenas uma extensão menor da biotransformação de nintedanibe ocorre por vias de CYP, com CYP 3A4 sendo a enzima predominantemente envolvida. O principal metabólito dependente de CYP não pode ser detectado no plasma no estudo de ADME humano. In vitro, o metabolismo dependente de CYP foi responsável por cerca de 5%, em comparação a cerca de 25% de clivagem de éster.

Em experimentos in vivo pré-clínicos para a indicação de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), o BIBF 1202 não mostrou eficácia, apesar de sua atividade nos receptores alvo da substância.

Eliminação

A depuração plasmática total após infusão intravenosa foi elevada (CL: 1390 mL/min, 28,8% gCV). A excreção urinária da substância ativa inalterada dentro de 48 horas foi de cerca de 0,05% da dose (31,5% gCV) após administração oral e cerca de 1,4% da dose (24,2% gCV) após a administração intravenosa; a depuração renal foi de 20 mL/min (32,6% gCV). A principal via de eliminação da radioatividade relacionada ao medicamento após a administração oral de [^{14}C]-nintedanibe ocorreu pela via de excreção fecal/biliar (93,4% da dose, 2,61% gCV). A contribuição da excreção renal para a depuração total foi baixa (0,649% da dose, 26,3% gCV). A recuperação global foi considerada completa (acima de 90%) dentro de 4 dias após a administração. A meia-vida terminal de nintedanibe ocorreu entre 10 e 15 h (%gCV, aproximadamente, 50%).

Relação entre exposição e resposta

- **Tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo:** as análises de exposição-resposta indicaram uma relação $E_{\text{máx}}$ similar entre a exposição e a taxa anual de declínio da CVF com uma EC_{50} de cerca de 3 ng/mL (erro padrão relativo: ao redor de 55%). Comparativamente, a mediana de nintedanibe observada dentre as concentrações de esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia foi aproximadamente 10 ng/mL. Com respeito à segurança, parece haver uma fraca relação entre a exposição plasmática de nintedanibe e elevações de ALT e/ou AST. A dose real administrada poderia ser o melhor indicador para o risco de desenvolver diarreia de qualquer intensidade, mesmo que a exposição plasmática, como fator determinante de risco, não pudesse ser descartada (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- **Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):** Em análises exploratórias de eventos adversos farmacocinéticos, a maior exposição ao nintedanibe tende a ser associada a elevações de enzimas hepáticas, mas não a reações adversas gastrointestinais. Análises de eficácia farmacocinética não foram realizadas para desfechos clínicos. A regressão logística revelou uma

associação estatisticamente significativa entre a exposição ao nintedanibe e a resposta de DCE-MRI.

Fatores intrínsecos e extrínsecos; populações especiais

As propriedades farmacocinéticas de nintedanibe foram semelhantes em voluntários saudáveis, pacientes com doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES), pacientes com outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo e pacientes com câncer. Com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional (PopPK) e em investigações descritivas, a exposição ao nintedanibe não foi influenciada pelo sexo (corrigido pelo peso corporal), insuficiência renal leve e moderada (estimada pela depuração da creatinina), metástases no fígado, classificação de performance ECOG, consumo de álcool ou genótipo de glicoproteína-P (P-gp). As análises farmacocinéticas populacionais (PopPK) indicaram efeitos moderados na exposição ao nintedanibe dependendo da idade, peso corporal e raça (ver abaixo). Com base na variabilidade interindividual elevada de exposição observada nos ensaios clínicos, estes efeitos são considerados não clinicamente relevantes (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Idade: a exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade. A $ASC_{\tau,ss}$ diminuiu em 16% para um paciente de 45 anos de idade (5º percentil) e aumentou em 13% para um paciente de 76 anos de idade (95º percentil) em relação a um paciente com a idade mediana de 62 anos. A faixa etária coberta pela análise foi de 29 a 85 anos; aproximadamente 5% da população tinha mais de 75 anos. Estudos em populações pediátricas não foram realizados.

Peso corporal: foi observada uma correlação inversa entre peso corporal e exposição ao nintedanibe. A $ASC_{\tau,ss}$ aumentou em 25% para um paciente de 50 kg (5º percentil) e diminuiu em 19% para um paciente de 100 kg (95º percentil) em relação a um paciente com o peso mediano de 71,5 kg.

Raça: a exposição média da população ao nintedanibe foi 33-50% maior em pacientes chineses, taiwaneses e pacientes indianos e 16% maior em pacientes japoneses, enquanto foi 16-22% menor em coreanos, em comparação com caucasianos (corrigido pelo peso corporal).

Os dados de indivíduos negros foram muito limitados, mas mantiveram-se na mesma faixa dos pacientes caucasianos.

Insuficiência hepática: em um estudo dedicado de fase I de dose única e comparado com indivíduos saudáveis, a exposição ao nintedanibe com base na $C_{máx}$ e ASC foi 2,2 vezes maior em voluntários com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A; IC de 90% 1,3- 3,7 para $C_{máx}$ e 1,2-3,8 para a ASC, respectivamente). Em voluntários com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), a exposição foi 7,6 vezes maior com base na $C_{máx}$ (IC de 90% 4,4-13,2) e 8,7 vezes maior (IC de 90% 5,7-13,1) com base na ASC, respectivamente, em comparação com voluntários saudáveis. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) não foram estudados.

Tratamento concomitante com bosentana: em um estudo dedicado de farmacocinética, o tratamento concomitante de esilato de nintedanibe com bosentana foi investigado em voluntários saudáveis. Os voluntários receberam uma dose única de 150 mg de esilato de nintedanibe antes e depois de doses múltiplas de bosentana 125 mg duas vezes ao dia em estado de equilíbrio.

As razões das médias geométricas ajustadas foram 103% (IC de 90%: 86% - 124%) e 99% (IC de 90%: 91% - 107%) para $C_{máx}$ e ASC_{0-tz} do nintedanibe, respectivamente (n = 13), indicando que a coadministração de nintedanibe com bosentana não alterou a farmacocinética do nintedanibe.

Tratamento concomitante com contraceptivos hormonais orais: em um estudo de farmacocinética dedicado, pacientes do sexo feminino com DPI-ES receberam uma dose única da combinação de

30µg de etinilestradiol e 150µg de levonorgestrel antes e após a administração de 150 mg de nintedanibe duas vezes ao dia, por pelo menos 10 dias. A razão das médias geométricas ajustadas (IC de 90%) foram 117% (108% - 127%; C_{max}) e 101% (93% - 111%; ASC_{0-tz}) para etinilestradiol e 101% (90% - 113%; C_{max}) e 96% (91% - 102%; ASC_{0-tz}) para levonorgestrel, respectivamente (n = 15), indicando que a coadministração de nintedanibe não teve efeito relevante na exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel.

Potencial de interação medicamentosa

Metabolismo

Interações medicamentosas entre nintedanibe e substratos, inibidores e indutores de CYP não são esperadas, pois o nintedanibe, e seus metabólitos BIBF 1202 e BIBF 1202 glicuronídeo não inibiram ou induziram enzimas CYP na fase pré-clínica, nem houve metabolismo relevante do nintedanibe pelas enzimas CYP.

Transporte

O nintedanibe é um substrato da proteína P-gp. Para informações sobre o potencial de interação do nintedanibe com esse transportador, vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. O nintedanibe demonstrou não ser um substrato ou inibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ou MRP-2 in vitro. O nintedanibe também não foi um substrato de BCRP. Foi considerado apenas um fraco potencial inibidor de OCT-1, BCRP e P-gp, através de observações in vitro, o que é considerado de baixa relevância clínica. O mesmo se aplica para nintedanibe sendo um substrato de OCT-1.

3.4. Segurança não-clínica

Toxicologia geral

Estudos de toxicidade de dose única em ratos e camundongos indicaram baixo potencial tóxico do nintedanibe. Em estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos, reações adversas (como espessamento da placa epifisária, lesão dos incisores), foram em sua maioria relacionadas com o mecanismo de ação do nintedanibe (inibição do VEGFR-2). Essas alterações são conhecidas de outros inibidores do VEGFR-2 e podem ser consideradas reações dessa classe.

Diarreia e vômitos acompanhados de redução da alimentação e perda de peso corporal foram observados em estudos de toxicidade em não-roedores.

Não há evidência de aumento de enzimas hepáticas em ratos, cachorros e macacos *Cynomolgus*. Aumentos leves de enzimas hepáticas não relacionadas a reações adversas graves como diarreia foram observados apenas em macacos Rhesus.

Toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogenicidade

Um estudo da fertilidade em machos e de desenvolvimento embrionário precoce até a implantação em ratos não revelou efeitos no aparelho reprodutivo masculino e na fertilidade em machos.

Em ratos, a letalidade embrio-fetal e efeitos teratogênicos foram observados a níveis de exposição abaixo da exposição em humanos na dose máxima recomendada humana (DMRH) 150 mg para DPI-ES e doença pulmonar intersticial fibrosante crônica com fenótipo progressivo, e 200 mg para CPNPC, duas vezes ao dia. Efeitos no desenvolvimento do esqueleto axial e das grandes artérias também foram observados em níveis de exposição subterapêuticos.

Em coelhos, a letalidade embrio-fetal e os efeitos teratogênicos foram comparáveis àqueles observados em ratos em um nível de exposição levemente maior do que em ratos.

Em ratos, pequenas quantidades de nintedanibe marcado com marcadores radioativos e/ou seus metabólitos foram excretados no leite ($\leq 0,5\%$ da dose administrada).

Em um estudo de 2 anos de carcinogenicidade em ratos e camundongos, não houve evidência de potencial carcinogênico de nintedanibe. Estudos de genotoxicidade não indicam potencial mutagênico para o nintedanibe.

Informações adicionais sobre fertilidade, vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao nintedanibe, amendoim, soja ou a qualquer excipiente do produto e durante a gravidez.

Pacientes utilizando **Nidhi** para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC): para contraindicações do docetaxel, consulte a bula de docetaxel.

Atenção: este medicamento contém soja.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Nidhi está classificado na categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo:**

Diarreia: nos estudos clínicos (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), a diarreia foi o evento gastrointestinal mais frequente. Na maioria dos pacientes, o evento foi de intensidade leve a moderada e ocorreu durante os primeiros 3 meses de tratamento.

No estudo SENCIS com pacientes com DPI-ES, a diarreia foi relatada em 75,7% dos pacientes tratados com esilato de nintedanibe versus 31,6% dos pacientes tratados com placebo. A diarreia levou à redução da dose de esilato de nintedanibe em 22,2% dos pacientes e à descontinuação do uso de esilato de nintedanibe em 6,9% dos pacientes.

No estudo INBUILD com pacientes com outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo, a diarreia foi relatada em 66,9% dos pacientes tratados com esilato de nintedanibe versus 23,9% dos pacientes tratados com placebo. A diarreia levou à redução da dose de esilato de nintedanibe em 16,0% dos pacientes e à descontinuação em 5,7% dos pacientes.

A diarreia deve ser tratada aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos, por exemplo, loperamida, e pode exigir redução da dose ou interrupção do tratamento. O tratamento com esilato de nintedanibe pode ser reiniciado com a dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia) ou com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia). Em casos de diarreia grave persistente mesmo com tratamento sintomático, o tratamento com **Nidhi** deve ser descontinuado.

Náusea e vômito: foram eventos adversos frequentemente relatados (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS). Na maioria dos pacientes com náuseas e vômitos, o evento foi de intensidade leve a moderada.

No estudo SENSICIS, as frequências de náusea e vômito que levaram à descontinuação de esilato de nintedanibe foram 2,1% e 1,4%, respectivamente.

No estudo INBUILD, as frequências de náusea e vômito que levaram à descontinuação de esilato de nintedanibe foram 0,3% e 0,9%, respectivamente.

Se os sintomas persistirem mesmo com tratamento de suporte adequado (incluindo terapia antiemética), pode ser necessário reduzir a dose ou interromper o tratamento. O tratamento pode ser reiniciado com a dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia) ou com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia). Em casos de sintomas graves persistentes, o tratamento com esilato de nintedanibe deve ser descontinuado.

Diarreia e vômitos podem levar à desidratação com ou sem distúrbios eletrolíticos, a qual pode evoluir para prejuízo da função renal.

Função hepática: a segurança e a eficácia de esilato de nintedanibe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C). Por isso, o tratamento com esilato de nintedanibe não é recomendado para estes pacientes. Com base no aumento da exposição, o risco de eventos adversos pode ser aumentado em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A). Pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) devem ser tratados com uma dose reduzida de esilato de nintedanibe (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Casos de lesões hepáticas induzidas por droga foram observados no tratamento com nintedanibe. No período pós-comercialização, casos graves e não graves de lesões hepáticas induzidas por droga foram reportados, incluindo lesão hepática grave com desfecho fatal. A maioria dos eventos hepáticos ocorreu durante os primeiros 3 meses de tratamento. **Portanto, os níveis de transaminases hepáticas e bilirrubina devem ser investigados ao iniciar o tratamento com esilato de nintedanibe, em intervalos regulares durante os três primeiros meses de tratamento e periodicamente após esta fase (por exemplo, a cada visita do paciente) ou quando clinicamente indicado.**

Elevações das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gama glutamiltransferase (GGT)) e bilirrubina foram reversíveis na maioria dos casos com a redução de dose ou interrupção do tratamento. Se forem mensuradas elevações de transaminase (AST ou ALT) >3 vezes o limite superior de normalidade (LSN), recomenda-se a redução de dose ou a interrupção da terapia com **Nidhi** e o paciente deve ser rigorosamente monitorado. Assim que as transaminases voltarem aos valores basais, o tratamento com esilato de nintedanibe pode ser retomado à dose completa (150 mg duas vezes ao dia) ou ser reintroduzido com a dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia), a qual pode ser subsequentemente aumentada até a dose completa (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Se qualquer elevação nos testes hepáticos estiver associada com sinais ou sintomas clínicos de danos hepáticos, por exemplo, icterícia, o tratamento com esilato de nintedanibe deve ser permanentemente descontinuado. Causas alternativas de elevações nas enzimas hepáticas devem ser investigadas. Pacientes com baixo peso corporal (<65 kg), asiáticos e pacientes do sexo feminino têm risco maior de elevação das enzimas hepáticas. A exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade do paciente, o que também pode resultar em maior risco de desenvolver elevações das enzimas hepáticas (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Recomenda-se um acompanhamento próximo de pacientes com estes fatores de risco.

Hemorragia: a inibição de VEGFR pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia. Nos estudos clínicos com esilato de nintedanibe, a frequência de pacientes que apresentaram eventos adversos de sangramento foi ligeiramente maior nos pacientes tratados com esilato de nintedanibe ou comparável entre os braços de tratamento (esilato de nintedanibe 11,1% versus placebo 8,3% no estudo SENSCIS; esilato de nintedanibe 11,1% versus placebo 12,7% no estudo INBUILD). Epistaxe não grave foi o evento de sangramento mais frequentemente relatado. Eventos sérios de sangramento ocorreram com frequências baixas nos 2 grupos de tratamento (esilato de nintedanibe 1,4% versus placebo 0,7% no estudo SENSCIS; esilato de nintedanibe 0,9% versus placebo 1,5% no estudo INBUILD).

Os pacientes com risco conhecido para sangramento, incluindo pacientes com predisposição hereditária para sangramento ou pacientes que recebem uma dose completa de tratamento anticoagulante, não foram incluídos nos estudos clínicos. Portanto, esses pacientes devem ser tratados com esilato de nintedanibe somente se o benefício esperado superar o risco potencial. No período pós-comercialização foram observados casos de sangramentos graves e não graves, sendo que alguns destes foram fatais.

Eventos tromboembólicos arteriais: foram excluídos dos estudos clínicos pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Nos estudos clínicos, eventos tromboembólicos arteriais foram raramente relatados (esilato de nintedanibe 0,7% versus placebo 0,7% no estudo SENSCIS; esilato de nintedanibe 0,9% versus placebo 0,9% no estudo INBUILD).

Nos estudos SENSCIS e INBUILD, infarto do miocárdio foi observado em baixa frequência: esilato de nintedanibe 0% versus placebo 0,7% no SENSCIS; esilato de nintedanibe 0,9% versus placebo 0,9% no estudo INBUILD.

Tratar pacientes com maior risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronária conhecida, requer cuidado. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda.

Tromboembolismo venoso: não foi observado aumento do risco de tromboembolismo venoso em pacientes tratados com esilato de nintedanibe nos estudos clínicos. Devido ao mecanismo de ação do nintedanibe, os pacientes podem ter um risco aumentado de eventos tromboembólicos.

Perfurações gastrointestinais: não foi observado aumento no risco de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com esilato de nintedanibe nos estudos clínicos. Devido ao mecanismo de ação de nintedanibe, os pacientes podem ter um risco maior de perfurações gastrointestinais. Casos de perfurações gastrointestinais, alguns dos quais foram fatais, foram relatados no período pós-comercialização. Cuidados particulares devem ser tomados quando se tratam pacientes que passaram por cirurgia abdominal prévia, têm histórico recente de perfuração de órgão oco, histórico prévio de úlcera péptica, doença diverticular ou recebendo concomitantemente corticoesteroides ou anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). Portanto, esilato de nintedanibe somente deve ser iniciado pelo menos 4 semanas após a cirurgia maior, incluindo cirurgia abdominal. A terapia com esilato de nintedanibe deve ser permanentemente descontinuada em pacientes que desenvolvem perfuração gastrointestinal.

Proteinúria de faixa nefrótica: Muitos poucos casos de proteinúria de faixa nefrótica foram relatados na fase pós-comercialização. Achados histológicos em casos individuais foram consistentes com microangiopatia glomerular com ou sem trombos renais. A reversão dos sintomas foi observada após a descontinuação de esilato de nintedanibe. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de síndrome nefrótica.

Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES): muitos poucos casos da síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram relatados na fase pós-comercialização. A PRES é uma doença neurológica que pode apresentar cefaleia, distúrbios visuais, convulsões, letargia, confusão e outros distúrbios neurológicos. Hipertensão leve a grave pode estar presente. A ressonância magnética é necessária para confirmar o diagnóstico de PRES. Se houver suspeita de PRES, o tratamento com nintedanibe deve ser interrompido. A segurança do reinício do tratamento de nintedanibe em pacientes que tenham sofrido de PRES é desconhecida.

Complicações na cicatrização de feridas: com base no mecanismo de ação, nintedanibe pode afetar a cicatrização de feridas. Não foi observado aumento na frequência de comprometimento da cicatrização de feridas nos estudos clínicos. Não foram realizados estudos dedicados para investigar o efeito de nintedanibe na cicatrização de feridas. Portanto, o tratamento com esilato de nintedanibe só deve ser iniciado ou – em caso de interrupção peri-operatória – retomado com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

- **Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC):**

Diarreia: foi o evento gastrointestinal mais frequentemente relatado e apareceu em estreita relação temporal com a administração de docetaxel. No estudo clínico LUME-Lung 1, a maioria dos pacientes teve diarreia leve a moderada. 6,3% dos pacientes teve diarreia de grau ≥ 3 no tratamento combinado em comparação a 3,6% dos tratados somente com docetaxel. A diarreia deve ser tratada aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos, por exemplo, loperamida, e pode requerer interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com esilato de nintedanibe.

Náusea e vômito: foram eventos adversos gastrointestinais frequentemente relatados. Na maioria dos pacientes com náuseas e vômitos, o evento foi de intensidade leve a moderada. Se os sintomas persistirem apesar de cuidados de suporte adequados (incluindo terapia antiemética), pode ser necessária redução de dose, interrupção do tratamento ou descontinuação da terapia com esilato de nintedanibe.

Diarreia e vômitos podem levar à desidratação com ou sem distúrbios eletrolíticos, a qual pode evoluir para prejuízo da função renal. No caso de desidratação, é necessária a administração de líquidos e de eletrólitos. Os níveis plasmáticos de eletrólitos devem ser monitorados se ocorrerem eventos adversos gastrointestinais relevantes.

Neutropenia e sepse: uma maior frequência de neutropenia do CTCAE de grau > 3 foi observada em pacientes tratados com esilato de nintedanibe em combinação com docetaxel, em comparação ao tratamento somente com docetaxel. Complicações posteriores, como sepse ou neutropenia febril foram observadas.

Os hemogramas devem ser monitorados durante a terapia, em particular durante o tratamento em combinação com docetaxel. Monitoramento frequente do hemograma completo deve ser realizado no início de cada ciclo de tratamento e próximo ao nadir para os pacientes que recebem tratamento com nintedanibe em combinação com docetaxel, e como indicado clinicamente, após a administração do último ciclo combinado.

Função hepática: a segurança e a eficácia de esilato de nintedanibe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C). Por isso, o tratamento com esilato de nintedanibe não é recomendado para estes pacientes. Com base no aumento

da exposição, o risco de eventos adversos pode ser aumentado em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Casos de lesões hepáticas induzidas por droga foram observados no tratamento com nintedanibe. No período pós-comercialização, lesão hepática grave com desfecho fatal foi reportada. Elevações das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA (fosfatase alcalina), gama glutamiltransferase (GGT)) e bilirrubina foram reversíveis na maioria dos casos após redução da dose ou interrupção do tratamento. **Os níveis de transaminase, FA e bilirrubina devem ser investigados ao iniciar o tratamento de combinação de esilato de nintedanibe e docetaxel. Os valores devem ser monitorados conforme clinicamente indicado ou periodicamente durante o tratamento, ou seja, na fase de combinação com o docetaxel no início de cada ciclo de tratamento e mensalmente no caso de esilato de nintedanibe continuar como monoterapia após a descontinuação do docetaxel.** Se elevações relevantes de enzimas hepáticas forem detectadas, pode ser necessária a interrupção, redução da dose ou a descontinuação definitiva da terapia com esilato de nintedanibe (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Devem ser investigadas causas alternativas de elevação das enzimas hepáticas e ações respectivas devem ser tomadas, se necessário. Em caso de alterações específicas nos níveis das enzimas hepáticas (AST/ALT > 3 vezes LSN em conjunto com bilirrubina \geq 2 vezes LSN e FA < 2 vezes LSN), o tratamento com esilato de nintedanibe deve ser interrompido. A menos que haja uma causa alternativa estabelecida para a alteração, esilato de nintedanibe deve ser interrompido permanentemente.

Mulheres e pacientes asiáticos têm maior risco de elevação das enzimas hepáticas com o tratamento. A exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade do paciente e foi inversamente correlacionada com o peso. Assim, maior idade e menor peso podem resultar em maior risco de desenvolver elevações das enzimas hepáticas (vide Farmacocinética). Recomenda-se um acompanhamento próximo de pacientes com estes fatores de risco.

Hemorragia: a inibição de VEGFR pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia. No estudo clínico (LUME-Lung 1) com esilato de nintedanibe, a frequência de sangramentos em ambos os braços de tratamento foi comparável. Epistaxe leve a moderada representou o evento mais frequente de sangramento. Não houve desequilíbrios na ocorrência de hemorragias respiratórias ou fatais entre os pacientes que usaram esilato de nintedanibe ou o esquema de comparação e nenhum sangramento intracerebral foi relatado. A maioria dos eventos hemorrágicos fatais foi associada ao próprio tumor.

No período pós-comercialização, foram observados casos de sangramentos não graves e graves, alguns destes fatais. Em pacientes com casos de sangramento graus 3/4, os benefícios e riscos de continuar o tratamento com esilato de nintedanibe devem ser cuidadosamente avaliados e a descontinuação de esilato de nintedanibe pode ser considerada. Se o tratamento com esilato de nintedanibe for retomado, recomenda-se uma dose diária reduzida (vide Posologia). Pacientes com sangramento pulmonar recente (> 2,5 mL de sangue vermelho), bem como pacientes com tumores localizados centralmente com evidência radiográfica de invasão local de grandes vasos sanguíneos ou evidência radiográfica de tumores cavitários ou necrosados, foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, não é recomendado o tratamento desses pacientes com esilato de nintedanibe.

- Metástase cerebral estável: não foi observado aumento da frequência de hemorragia cerebral em pacientes com metástases cerebrais adequadamente pré-tratadas que estavam estáveis por \geq 4 semanas antes do início do tratamento com esilato de nintedanibe. No entanto, esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hemorragia cerebral.

- Metástase cerebral ativa: os pacientes com metástase cerebral ativa foram excluídos dos estudos clínicos e não são recomendados para o tratamento com esilato de nintedanibe.

- Anticoagulação terapêutica: não existem dados disponíveis para pacientes com predisposição hereditária para hemorragias ou para pacientes que receberam uma dose completa do tratamento

anticoagulante antes do início do tratamento com esilato de nintedanibe. Em pacientes recebendo terapia crônica de baixa dose com heparinas de baixo peso molecular ou ácido acetilsalicílico, não foi observado aumento da frequência de sangramento. Os pacientes que desenvolveram eventos tromboembólicos durante o tratamento e que necessitaram de tratamento anticoagulante foram autorizados a continuar com esilato de nintedanibe e não apresentaram um aumento da frequência de eventos hemorrágicos. Os pacientes que tomam anticoagulantes concomitantemente, como a varfarina ou femprocumona, devem ser monitorados regularmente quanto a alterações no tempo de protrombina, INR, ou episódios clínicos de sangramento.

Eventos tromboembólicos arteriais: a frequência de eventos tromboembólicos arteriais foi comparável entre os dois braços de tratamento no estudo 1199.13 (LUME-Lung 1) de fase III. Os pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral foram excluídos deste estudo. Tratar pacientes com maior risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronária conhecida, requer cuidado. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda.

Tromboembolismo venoso: pacientes tratados com esilato de nintedanibe têm um maior risco de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados quanto a eventos tromboembólicos. esilato de nintedanibe deve ser descontinuado em pacientes com reações tromboembólicas venosas de ameaça à vida.

Perfurações gastrointestinais: a frequência de perfuração gastrointestinal foi comparável entre os braços de tratamento do estudo LUME-Lung 1. Devido ao mecanismo de ação de nintedanibe, os pacientes podem ter um risco maior de perfuração gastrointestinal. Casos de perfurações gastrointestinais, alguns dos quais foram fatais, foram relatados no período pós-comercialização. Cuidados particulares devem ser tomados quando se tratam pacientes que passaram por cirurgia abdominal prévia ou têm histórico recente de perfuração de órgão oco. Portanto, esilato de nintedanibe somente deve ser iniciado pelo menos 4 semanas após cirurgia maior, incluindo cirurgias abdominais. A terapia com esilato de nintedanibe deve ser permanentemente descontinuada em pacientes que desenvolverem perfuração gastrointestinal.

Proteinúria de faixa nefrótica: Muitos poucos casos de proteinúria de faixa nefrótica foram relatados na fase pós-comercialização. Achados histológicos em casos individuais foram consistentes com microangiopatia glomerular com ou sem trombos renais. A reversão dos sintomas foi observada após a descontinuação de esilato de nintedanibe. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de síndrome nefrótica.

Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES): muitos poucos casos da síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram relatados na fase pós-comercialização. A PRES é uma doença neurológica que pode apresentar cefaleia, distúrbios visuais, convulsões, letargia, confusão e outros distúrbios neurológicos. Hipertensão leve a grave pode estar presente. A ressonância magnética é necessária para confirmar o diagnóstico de PRES. Se houver suspeita de PRES, o tratamento com nintedanibe deve ser interrompido. A segurança do reinício do tratamento de nintedanibe em pacientes que tenham sofrido de PRES é desconhecida.

Complicações na cicatrização de feridas: com base no mecanismo de ação, nintedanibe pode afetar a cicatrização de feridas. Não foi observado aumento na frequência de comprometimento da cicatrização de feridas nos estudos clínicos. Não foram realizados estudos dedicados para investigar o efeito de nintedanibe na cicatrização de feridas. Portanto, o tratamento com esilato de nintedanibe

só deve ser iniciado ou - em caso de interrupção perioperatória – retomado com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

Populações especiais: No estudo 1199.13 (LUME-Lung 1), houve uma maior frequência de eventos adversos graves em pacientes tratados com esilato de nintedanibe mais docetaxel com peso corporal inferior a 50 kg, em comparação a pacientes com peso \geq 50 kg. No entanto, o número de pacientes com um peso corporal inferior a 50 kg foi pequeno. Acompanhamento rigoroso é recomendado para pacientes com peso < 50 kg.

- **Lecitina de soja:** Nidhi cápsulas moles contém lecitina de soja. O medicamento não deve ser utilizado no caso de alergia ao amendoim ou à soja.

- **Efeitos sobre capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a tomar cuidado quando forem conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com esilato de nintedanibe.

- **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

Fertilidade: baseando-se em investigações pré-clínicas, não existe evidência de comprometimento da fertilidade masculina (vide 3.4 SEGURANÇA NÃO-CLÍNICA). Dos estudos de toxicidade subcrônica e crônica, não há evidências que a fertilidade de fêmeas de ratos seja prejudicada a um nível de exposição sistêmica comparável com a máxima dose humana recomendada (MDHR) de 150 mg duas vezes ao dia (tratamento da DPI-ES, e de outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo) ou de 200 mg duas vezes ao dia (tratamento do CPNPC) (vide 3.4 SEGURANÇA NÃO-CLÍNICA).

O nintedanibe reduziu a fertilidade das fêmeas de ratos em níveis de exposição aproximadamente 3 vezes a máxima dose humana recomendada (MDHR) (em uma base de ASC com uma dose oral de 100 mg/kg/dia). Os efeitos incluíram aumentos na reabsorção e perda pós-implantação e uma redução no índice gestacional. Foram observadas alterações no número e no tamanho dos corpos lúteos nos ovários em estudos de toxicidade crônica em ratos e camundongos. Um aumento no número de fêmeas com reabsorções foi observado somente em exposições aproximadamente iguais à MDHR (em uma base de ASC com uma dose oral de 20 mg/kg/dia). Nintedanibe não teve efeitos sobre a fertilidade dos machos em ratos em níveis de exposição aproximadamente 3 vezes a MDHR (em uma base de ASC com uma dose oral de 100 mg/kg/dia).

Contraceção: nintedanibe pode causar danos ao feto. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento com Nidhi e a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes no início, durante e até pelo menos 3 meses após a última dose de Nidhi. Nintedanibe não afeta de forma relevante a exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A eficácia dos contraceptivos hormonais orais pode ser comprometida por vômito e/ou diarreia ou em outras condições nas quais a absorção possa ser afetada. Mulheres que estão tomando contraceptivos hormonais orais com estas condições devem ser aconselhadas a usarem uma medida contraceptiva alternativa altamente eficaz.

Gravidez: não há informações sobre o uso de esilato de nintedanibe em mulheres grávidas, mas os estudos pré-clínicos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva deste medicamento. Em estudos de toxicidade em reprodução em animais, nintedanibe causou mortes embriofetais e efeitos teratogênicos em ratos e coelhos numa dose menor até aproximadamente 5 vezes a máxima dose

humana recomendada (MDHR) em adultos (em uma base de ASC plasmática em doses orais maternas de 2,5 e 15 mg/kg/dia em ratos e coelhos, respectivamente). Nintedanibe diminuiu a viabilidade pós-natal de filhotes de rato durante os 4 primeiros dias pós-natal quando as fêmeas prenhas foram expostas num nível inferior a MDHR (em uma base de ASC com uma dose oral materna de 10 mg/kg/dia).

Como nintedanibe pode causar dano fetal também em humanos, não deve ser utilizado durante a gravidez (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES) e devem ser realizados testes de gravidez antes e durante o tratamento com **Nidhi**, quando apropriado.

As pacientes do sexo feminino devem ser aconselhadas a notificar seu médico ou farmacêutico caso engravidem durante o tratamento com **Nidhi**. Caso a paciente engravide enquanto estiver recebendo **Nidhi**, o tratamento deve ser descontinuado e a paciente deve ser informada sobre o risco potencial ao feto.

Lactação: não há informações sobre a excreção de nintedanibe e seus metabólitos no leite humano. Estudos pré-clínicos mostraram que pequenas quantidades de nintedanibe e seus metabólitos ($\leq 0,5\%$ da dose administrada) foram secretadas no leite de ratas lactantes. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/bebês. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com **Nidhi**. Para informações sobre fertilidade, gravidez e lactação de docetaxel, consulte as informações na bula de docetaxel.

Nidhi está classificado na categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O nintedanibe é um substrato da glicoproteína-P (P-gp). Para informações adicionais sobre interações medicamentosas, vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Alimentos: recomenda-se que **Nidhi** seja tomado com alimentos. (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

6.1. Efeito de outros medicamentos sobre Nidhi

Inibidores da P-gp: o nintedanibe é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) (vide seção 3.3 FARMACOCINÉTICA). A coadministração de inibidores potentes da P-gp (por exemplo, cetoconazol ou eritromicina) pode aumentar a exposição ao nintedanibe. Nesses casos, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à tolerabilidade de nintedanibe. O manejo das reações adversas pode requerer interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com **Nidhi** (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Em um estudo dedicado de interação medicamentosa, a coadministração com cetoconazol aumentou a exposição ao nintedanibe em 1,61 vezes com base na ASC e em 1,83 vezes com base na $C_{m\acute{a}x}$.

Indutores da P-gp: indutores potentes da P-gp (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e hipérico (erva-de-são-joão)) podem diminuir a exposição ao nintedanibe. Deve-se considerar a seleção de uma medicação concomitante alternativa sem ou com mínimo potencial de indução da P-gp. Em um estudo de interação medicamentosa com rifampicina, a exposição ao nintedanibe diminuiu em 50,3% com base na ASC e em 60,3% com base na $C_{m\acute{a}x}$.

Outros medicamentos: a coadministração do nintedanibe com bosentana não alterou a

farmacocinética do nintedanibe (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

6.2. Efeito de Nidhi em outros medicamentos

Enzimas do citocromo (CYP): apenas uma extensão menor da biotransformação de nintedanibe consistiu em vias de CYP. O nintedanibe e seus metabólitos, a porção de ácido livre BIBF 1202 e seu glicuronídeo BIBF 1202 não inibiram ou induziram as enzimas CYP em estudos pré-clínicos (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Portanto, considera-se baixa a probabilidade de interações medicamentosas com nintedanibe com base no metabolismo de CYP.

Outros medicamentos: a coadministração de nintedanibe com docetaxel (75 mg/m²) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células não alterou a farmacocinética de nenhum dos medicamentos a um ponto relevante.

A coadministração de nintedanibe com etinilestradiol e levonorgestrel não alterou a farmacocinética dos contraceptivos hormonais orais em uma extensão relevante (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). O prazo de validade de **Nidhi** é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas moles de **Nidhi** 100 mg são de cor pêssego e as de 150 mg são de cor marrom. Ambas são oblongas, contendo uma suspensão oleosa amarela. São marcadas com o símbolo S105 e S106, respectivamente, em preto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nidhi cápsulas moles deve ser ingerido com água e junto com alimentos. Se ocorrer contato com o conteúdo da cápsula, deve-se lavar as mãos imediatamente e de forma cuidadosa.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Esquecimento de dose: se uma dose for esquecida, esta deve ser administrada no próximo horário programado da dose recomendada. Se uma dose for esquecida, o paciente não deve receber uma dose adicional.

- **Doença pulmonar intersticial (DPI) associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo**

O tratamento com **Nidhi** deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento das condições para as quais **Nidhi** é indicado.

A dose recomendada é de 150 mg duas vezes ao dia, administrada em intervalos de 12 horas. Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de dose: além do tratamento sintomático, se for o caso, o manejo das reações adversas de **Nidhi** pode incluir a redução da dose e a interrupção temporária até que a reação adversa específica tenha se solucionado a níveis que permitam a continuação da terapia. O tratamento com **Nidhi** pode ser reiniciado com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia) ou com uma dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia). Se o paciente não tolerar 100 mg duas vezes ao dia, o tratamento com **Nidhi** deve ser descontinuado.

Pode ser necessária modificação de dose ou descontinuação de tratamento devido a elevações de enzimas hepáticas (vide Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Em casos de interrupções devido a elevação de transaminases (AST ou ALT) > 3 vezes o limite superior de normalidade (LSN), assim que as transaminases voltarem aos valores basais, o tratamento com **Nidhi** pode ser reintroduzido com uma dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia), a qual subsequentemente pode ser aumentada para a dose completa (150 mg duas vezes ao dia).

- **Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

O tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com **Nidhi** deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no uso de terapias anticâncer.

Para posologia, método de administração e modificações de dose de docetaxel, consulte a bula do docetaxel.

A dose recomendada de **Nidhi** é de 200 mg duas vezes ao dia administrados em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos dias 2 a 21 de um ciclo de tratamento padrão de 21 dias com docetaxel.

Nidhi não deve ser tomado no mesmo dia da administração de quimioterapia com docetaxel (= dia 1). Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de 400 mg.

Os pacientes podem continuar o tratamento com **Nidhi** após a descontinuação do docetaxel, enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Ajustes de dose: como medida inicial para o manejo das reações adversas, o tratamento com **Nidhi** deve ser interrompido temporariamente até que a reação adversa específica tenha sido solucionada a níveis que permitam a continuação da terapia (grau 1 ou basal). O tratamento com **Nidhi** pode ser reiniciado com uma dose reduzida. São recomendados ajustes da dose em etapas de 100 mg por dia (ou seja, uma redução de 50 mg por dose) com base na segurança e tolerabilidade individual como descritos na Tabela 6 e Tabela 7.

No caso das reações adversas ainda persistirem, ou seja, se um paciente não tolerar 100 mg duas vezes por dia, o tratamento com **Nidhi** deve ser permanentemente descontinuado.

Em casos de elevações específicas de aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) a valores > 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) em conjunto com aumento de bilirrubina total \geq 2 vezes o LSN e de fosfatase alcalina (FA) < 2 vezes o LSN (ver Tabela 7) o tratamento com **Nidhi** deve ser interrompido. A menos que haja uma causa alternativa estabelecida, **Nidhi** deve ser permanentemente descontinuado (vide Advertências e Precauções).

Tabela 6: Ajustes de dose recomendados para **Nidhi**, em casos de diarreia, vômitos e outras reações adversas hematológicas e não hematológicas, exceto elevações de enzimas hepáticas (ver Tabela 13).

| Reação Adversa - CTCEA* | Ajuste de dose |
|---|--|
| Diarreia igual a grau dois por mais de sete dias consecutivos, apesar do tratamento | Após a interrupção do tratamento e recuperação ao basal ou grau 1, a redução de dose de 200 mg |

| | |
|--|--|
| antidiarreico** OU Diarreia grau ≥ 3 apesar do tratamento antidiarreico** | duas vezes ao dia para 150 mg duas vezes por dia e - se uma segunda redução de dose for considerada necessária - de 150 mg duas vezes ao dia para 100 mg duas vezes por dia. |
| Vômitos** grau ≥ 2 E/OU Náusea grau ≥ 3 apesar do tratamento antiemético** | |
| Outra reação adversa não hematológica ou hematológica grau ≥ 3 | |

* CTCEA: Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos

** vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Tabela 7: Ajustes de dose recomendados para **Nidhi** em casos de elevações de AST e/ou ALT e bilirrubina.

| Elevações de AST/ALT e bilirrubina | Ajuste de dose |
|--|---|
| Elevações de valores de AST e/ou ALT a $> 2,5$ x LSN em conjunto com elevação de bilirrubina total a $\geq 1,5$ x LSN OU Elevações de valores de AST e/ou ALT a > 5 x LSN | Após a interrupção do tratamento e a recuperação dos valores das transaminases a $\leq 2,5$ x LSN em conjunto com bilirrubina ao normal, a redução de dose de 200 mg duas vezes ao dia para 150 mg duas vezes por dia e - se uma segunda redução de dose for considerada necessária - de 150 mg duas vezes ao dia para 100 mg duas vezes por dia. |
| Elevações de valores de AST e/ou ALT a > 3 x LSN em conjunto com um aumento de bilirrubina total a ≥ 2 x LSN e FA < 2 x LSN | A menos que haja uma causa alternativa estabelecida, Nidhi deve ser permanentemente descontinuado. |

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase. FA: fosfatase alcalina; LSN: limite superior da normalidade

• **Populações especiais - informações referentes a todas as indicações de Nidhi**

População pediátrica: não foram realizados estudos clínicos para determinar a segurança e eficácia de esilato de nintedanibe em pacientes pediátricos.

Idosos (≥ 65 anos): não foram observadas diferenças gerais na segurança e na eficácia em pacientes idosos em comparação aos pacientes com idade abaixo de 65 anos, não sendo necessário ajuste da dose inicial com base na idade do paciente (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Raça: com base na análise farmacocinética (FC) populacional, a princípio, nenhum ajuste de dose de esilato de nintedanibe é necessário (vide seções de POPULAÇÕES ESPECIAIS, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Dados de segurança para pacientes negros são limitados.

Peso corporal: com base na análise farmacocinética (FC) populacional, a princípio, nenhum ajuste de dose de esilato de nintedanibe é necessário (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência renal: menos de 1% da dose única de nintedanibe é excretada via renal (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. A segurança, a eficácia e a farmacocinética de nintedanibe não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal grave (< 30 mL/min de clearance de creatinina CrCL).

Insuficiência hepática: o nintedanibe é predominantemente eliminado por excreção biliar/fecal ($> 90\%$). A exposição aumentou em pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh A, Child-Pugh B) (vide 3.3 FARMACOCINÉTICA). Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com insuficiência hepática leve com base em dados clínicos (Child-Pugh A) para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC).

Para os pacientes em tratamento da DPI-ES ou outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo, a dose recomendada de **Nidhi** em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) é de 100 mg duas vezes ao dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas. A interrupção ou descontinuação do tratamento em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) deve ser considerada para o manejo de reações adversas.

A segurança e a eficácia de nintedanibe não foram investigadas em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C); portanto, esilato de nintedanibe não é recomendado nestes pacientes (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

9. REAÇÕES ADVERSAS

9.1. Resumo da população e do perfil de segurança

- **Tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo:**

Esilato de nintedanibe foi estudado em estudos clínicos incluindo 576 pacientes com doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES) e 663 pacientes com outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo.

Os dados de segurança fornecidos a seguir baseiam-se em:

- um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando o tratamento com esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia durante pelo menos 52 semanas, em 576 pacientes com DPI-ES (SENSCIS);
- um estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando o tratamento com esilato de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia ao placebo durante 52 semanas em 663 pacientes com outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo (INBUILD);
- e dados observados durante a experiência pós-comercialização.

Nos estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente relatadas associadas ao uso de esilato de nintedanibe incluíram diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal, diminuição do apetite, perda de peso e aumento das enzimas hepáticas.

Para o manejo de reações adversas específicas, consulte o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

• **Tratamento do Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):**

Os dados de segurança fornecidos a seguir são baseados no estudo pivotal 1199.13 (LUME-Lung 1) de fase III global, duplo-cego, randomizado, comparando o tratamento com esilato de nintedanibe associado ao docetaxel contra o placebo associado ao docetaxel em pacientes com CPNPC localmente avançado, ou metastático ou recorrente, após a primeira linha de quimioterapia e em dados observados durante o período pós-comercialização. As reações adversas mais frequentemente relatadas específicas para nintedanibe foram diarreia, aumento dos valores das enzimas hepáticas (ALT e AST) e vômitos.

Para o manejo de reações adversas específicas, consulte o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

9.2. Reações adversas

As reações adversas apresentadas a seguir são classificadas conforme suas frequências, as quais são definidas como: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), reação muito rara ($< 1/10.000$) e reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Tabela 8: Reações adversas para Doença Pulmonar Intersticial associada à Esclerose Sistêmica (DPI-ES) e Outras Doenças Pulmonares Intersticiais Fibrosantes crônicas com Fenótipo Progressivo

| Terminologia MedRA – Sistema de Classificação de Órgãos | Frequência | |
|---|-------------------------|---|
| | DPI-ES | Outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo |
| Distúrbios do sangue e do sistema linfático | | |
| Trombocitopenia | Incomum | Incomum |
| Distúrbios de metabolismo e nutrição | | |
| Diminuição do apetite | Comum | Muito comum |
| Perda de peso | Comum | Comum |
| Distúrbios vasculares | | |
| Sangramento ^{1,2} | Comum | Comum |
| Hipertensão | Comum | Comum |
| Distúrbios gastrointestinais | | |
| Diarreia ³ | Muito comum | Muito comum |
| Náusea | Muito comum | Muito comum |
| Dor abdominal | Muito comum | Muito comum |
| Vômito | Muito comum | Muito comum |
| Pancreatite | Frequência desconhecida | Incomum |
| Distúrbios hepatobiliares | | |
| Aumento das enzimas hepáticas ³ | Muito comum | Muito comum |

| | | |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Aumento de alanina aminotransferase (ALT) | Comum | Muito comum |
| Aumento de aspartato aminotransferase (AST) | Comum | Comum |
| Aumento de gama glutamiltransferase (GGT) | Comum | Comum |
| Aumento de fosfatase alcalina (FA) sanguínea | Comum | Comum |
| Lesões hepáticas induzidas por droga | Incomum | Comum |
| Hiperbilirrubinemia | Frequência desconhecida | Incomum |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | |
| Rash | Incomum | Comum |
| Prurido | Incomum | Incomum |
| Alopecia | Frequência desconhecida | Incomum |
| Distúrbios do sistema nervoso | | |
| Cefaleia | Comum | Comum |
| Síndrome da encefalopatia posterior reversível | Frequência desconhecida | Frequência desconhecida |
| Distúrbios dos sistemas urinário e renal | | |
| Proteinúria | Frequência desconhecida | Incomum |

¹ o termo representa um grupo de eventos que descreve um conceito médico abrangente ao invés de uma única condição ou termo MedDRA.

² sangramentos graves e não graves, sendo alguns destes fatais, foram observados no período pós-comercialização.

³ informações adicionais, vide 9.3 DESCRIÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS SELECIONADAS.

Tabela 9: Reações adversas em Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células.

| Terminologia MedRA – Sistema de Classificação de Órgãos | Frequência no tratamento do Câncer de Pulmão Não- Pequenas Células |
|--|---|
| Infecções e infestações | |
| Sepses ¹ | Comum |
| Abscesso | Comum |
| Neutropenia febril ¹ | Comum |
| Distúrbios do sangue e do sistema linfático | |
| Neutropenia ¹ (inclui neutropenia febril) | Muito comum |
| Trombocitopenia | Comum |
| Distúrbios de metabolismo e nutrição | |
| Distúrbio eletrolítico | Muito comum |
| Diminuição do apetite | Muito comum |
| Desidratação | Comum |

| | |
|--|-------------------------|
| Perda de peso | Comum |
| Distúrbios vasculares | |
| Sangramentos ² | Muito comum |
| Hipertensão | Comum |
| Tromboembolismo venoso | Comum |
| Distúrbios gastrointestinais | |
| Diarreia | Muito comum |
| Vômito | Muito comum |
| Dor abdominal | Muito comum |
| Náuseas | Muito comum |
| Pancreatite ³ | Incomum |
| Perfuração gastrointestinal ² | Incomum |
| Distúrbios hepatobiliares | |
| Aumento de alanina aminotransferase (ALT) | Muito comum |
| Aumento de aspartato aminotransferase (AST) | Muito comum |
| Aumento de fosfatase alcalina (FA) sanguínea | Muito comum |
| Aumento de gama glutamiltransferase (GGT) | Comum |
| Hiperbilirrubinemia | Comum |
| Lesões hepáticas induzidas por droga | Incomum |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | |
| Mucosite ¹ , incluindo estomatite | Muito comum |
| Rash | Muito comum |
| Prurido | Comum |
| Alopecia ² | Muito comum |
| Distúrbios do sistema nervoso | |
| Neuropatia periférica ¹ | Muito comum |
| Cefaleia ² | Comum |
| Síndrome da encefalopatia posterior reversível | Frequência desconhecida |
| Distúrbios dos sistemas urinário e renal | |
| Proteinúria ² | Comum |

¹ Consulte também a bula de docetaxel

² A frequência não foi aumentada em pacientes tratados com nintedanibe e docetaxel quando comparada a placebo e docetaxel.

³ Eventos de pancreatite foram relatados em pacientes tratados para CPNPC.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e,

embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

9.3. Descrição de reações adversas selecionadas

Vide seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para informações sobre as reações adversas relacionadas a diarreia e elevação das enzimas hepáticas.

9.4. Perfil de reações adversas em subgrupos e populações especiais

Vide seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para informações sobre as reações adversas e manejo de subgrupos e populações especiais.

9.5. Reações adversas na experiência pós-comercialização

As reações adversas relatadas no período pós-comercialização estão descritas na seção 9.2 REAÇÕES ADVERSAS.

10. SUPERDOSE

Não há um antídoto específico ou tratamento para a superdose de **Nidhi**. A dose única mais elevada de nintedanibe administrada nos estudos de fase I foi de 450 mg uma vez ao dia. Além disso, 2 pacientes no programa de oncologia tiveram uma superdosagem de no máximo 600 mg duas vezes ao dia por até 8 dias. Os eventos adversos observados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de nintedanibe, ou seja, aumento de enzimas hepáticas e sintomas gastrointestinais. Os dois pacientes se recuperaram dessas reações adversas.

Em caso de superdosagem, o tratamento deve ser interrompido e medidas de suporte geral devem ser iniciadas conforme apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.4682.0106

Produzido por:

Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.

Halol Baroda Highway, Halol - 389 350, Dist. Panchmahal, Gujarat State - Índia.

Importado e Registrado por:

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Rodovia GO 080 S/N KM 02, Quadra CH Lote 1 e 2, Faz Planície - Goiânia - GO

CEP: 74.686-100

CNPJ: 05.035.244/0001-23

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 719 9702

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



NIDHI_VPROF_04
03/2024

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|------------------|---------|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| - | - | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | VP Composição 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais | VP e VPS | 100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas |
| 13/12/2023 | 1416535/23-3 | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas | VP e VPS | 100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|----|----|----|----|--|----------|--|
| 24/07/2023 | 0765256/23-1 | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <p align="center">VP</p> <p>1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p align="center">VPS</p> <p>1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas</p> | VP e VPS | 100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas |
| 15/05/2023 | 0491220/23-5 | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <p align="center">VP</p> <p>1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p align="center">VPS</p> <p>1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas</p> | VP e VPS | 100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas |



Modelo de bula – Paciente/Profissional
Nidhi 100 mg e 150 mg

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|----|----|----|----|----------------|----------|--|
| 14/09/2022 | 4691494/22-7 | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | Versão inicial | VP e VPS | 100 mg e 150 mg embalagens com 60 cápsulas |
|------------|--------------|---|----|----|----|----|----------------|----------|--|