

核准日期:

乙磺酸尼达尼布软胶囊

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：乙磺酸尼达尼布软胶囊

英文名称：Nintedanib Esilate Soft Capsules

商品名称：维加特® / Ofev®

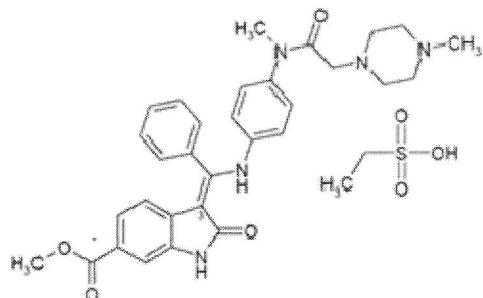
汉语拼音：Yihuangsuan Nidanibu Ruanjiaonang

【成份】

本品主要成份为：乙磺酸尼达尼布

化学名称：1H-吲哚-6-羧酸,2,3-二氢-3-[[[4-[甲基[(4-甲基-1-哌嗪基)乙酰基]氨基]苯基]氨基]苯基亚甲基]-2-氧-,甲酯,(3Z)-,乙磺酸盐 (1:1)

化学结构式：



分子式： $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$ 或 $C_{33}H_{39}N_5O_7S$

分子量：649.76 g/mol (乙磺酸盐)

539.62 g/mol (游离碱)

【性状】

本品为淡粉棕色（100mg规格）或棕色（150mg规格）不透明的椭圆形软胶囊，内容物为亮黄色黏稠混悬液。

【适应症】

本品用于治疗特发性肺纤维化（IPF）。

【规格】

按 $C_{31}H_{33}N_5O_4$ 计算 (1) 100 mg (2) 150mg。

【用法用量】

应该由具有诊断和治疗 IPF 经验的医师启动本品的治疗。

本品推荐剂量为每次 150 mg，每日两次，给药间隔大约为 12 小时。

根据患者耐受程度可降低剂量至 100mg，每日两次，治疗开始前及给药过程中需定期检查肝功能，一旦出现肝功能异常，应降低剂量或停药（参见【注意事项】、【不良反应】）。

本品应与食物同服，用水送服整粒胶囊。本品有苦味，不得咀嚼或碾碎服用。尚不清楚咀嚼或碾碎胶囊对尼达尼布药代动力学的影响。

如果漏服了一个剂量的药物，应在下一计划服药时间继续服用推荐剂量的药物，不应补服漏服的剂量。不应超过推荐的每日最大剂量300 mg。

剂量调整

如可适用，除了对症治疗以外，本品的不良反应处理（参见【注意事项】、【不良反应】）可包括降低剂量和暂时中断给药直至特定不良反应缓解至允许继续治疗的水平。可采用完整剂量（每次 150 mg，每日两次）或降低的剂量（每次 100 mg，每日两次）重新开始本品治疗。如果患者不能耐受每次 100 mg，每日两次，则应停止本品治疗。

肝酶升高可能需要调整剂量或中断治疗。天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）增高在1.5倍正常值上限（ULN）之内，且无中度肝损伤（Child Pugh B）迹象时，可中断治疗，或将本品降低剂量至每次100mg，每日两次。当肝酶恢复至基线值时，重新使用本品降低剂量（每次100mg，每日两次）治疗，随后可增加至完整剂量（每次150 mg，每日两次）。

当AST或ALT>1.5倍ULN，或有中度肝损伤（Child Pugh B）的体征或症状时，应停用本品。

对于轻度肝损伤患者（Child Pugh A 级），慎用。

特殊人群

儿童人群

尚未在临床试验中研究本品在儿童患者中的安全性和有效性。

老年患者（≥65岁）

与年龄小于 65 岁的患者相比，未在老年患者中观察到安全性和有效性的总体差异。无需根据患者年龄调整起始剂量（参见【药代动力学】）。对≥75 岁的患者更有可能需要通过降低剂量的方式来管理不良反应。

人种

基于群体药代动力学（PK）分析，无需调整本品的起始剂量（参见【注意事项】、【药代动力学】）。黑人患者的安全性数据有限。

年龄、体重和性别

根据群体药代动力学分析，年龄和体重与尼达尼布暴露量有关。然而，它们对暴露量的影响不大，无需调整剂量。性别对尼达尼布的暴露量没有影响（参见【药代动力学】）。

肾损伤

小于 1% 的单剂量尼达尼布是通过肾脏排泄的（参见【药代动力学】）。无需对轻度至中度肾损伤患者的起始剂量进行调整。尚未在重度肾损伤（肌酐清除率< 30 ml/min）患者中对尼达尼布的安全性、有效性和药代动力学进行研究。

肝损伤

尼达尼布主要通过胆汁/粪便排泄消除 (> 90%); 其暴露量在肝损伤患者 (Child Pugh A、Child Pugh B) 中有所增加 (参见【药代动力学】)。

在轻度肝损伤 (Child Pugh A) 的患者慎用。

在轻度肝损伤 (Child Pugh A) 的患者中, 在进行不良反应管理时, 应考虑中断或停止治疗。尚未在分类为 Child Pugh B 和 C 级的肝损伤患者中进行尼达尼布的安全性和有效性的研究。因此, 不建议使用本品对中度 (Child Pugh B) 和重度 (Child Pugh C) 肝损伤患者进行治疗 (参见【药代动力学】)。

吸烟者

吸烟与本品的暴露量减少有关。这可能改变本品的疗效。鼓励患者在接受本品治疗前停止吸烟, 在使用本品期间应避免吸烟。

【不良反应】

1. 安全性概要

尼达尼布已在多个临床试验中对 1529 例特发性肺纤维化 (IPF) 患者进行了研究。以下提供的安全性数据基于涉及 1061 例患者的对比给予尼达尼布 150 mg 每日两次和安慰剂的两项为期 52 周的 3 期、随机化、双盲、安慰剂对照研究 (INPULSIS-1 和 INPULSIS-2)。与使用尼达尼布相关的最常见不良事件包括腹泻、恶心和呕吐、腹痛、食欲减退、体重下降和肝酶升高。相应的不良反应的管理请参见【注意事项】。按药事管理标准医学术语集 (MedDRA) 系统器官分类 (SOC) 提供了不良反应总结和频率分类 (如表 1)。

表 1 为期 52 周的两项安慰剂对照组 3 期临床试验中尼达尼布组 (638 名患者) 或上市后报告的不良药物反应 (ADR) 的频率汇总表

按照以下频率分类的定义: 十分常见: $\geq 1/10$; 常见: $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$; 偶见: $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$; 罕见: $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$; 十分罕见: $< 1/10,000$; 未知 (无法从现有数据中估算)。

在每个频率组, 不良反应均按照严重程度逐渐降低的顺序列出。

表 1: 按频率分类的ADR总结

频率 系统器官分类	十分常见 ($\geq 1/10$)	常见 ($\geq 1/100 < 1/10$)	偶见 ($\geq 1/1,000 < 1/100$)
血液及淋巴系统疾病			血小板减少症
代谢和营养障碍		体重下降, 食欲减退	
血管疾病		出血 ^{1,2}	高血压
胃肠道疾病	腹泻, 恶心, 腹痛	呕吐	胰腺炎
肝胆疾病	肝酶升高	丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高, 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高, γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 升高	高胆红素血症, 碱性 磷酸酶 (ALKP) 升高, 药物诱导的肝损伤

1) 该术语代表了一组事件, 用来描述一个广义的医学概念, 而非单个疾病或某个 MedDRA 中的首选术语 (PT)。

2) 在上市后阶段观察到的非严重及严重的出血事件, 其中一部分是致死性的。

特定不良反应的描述

腹泻

有 62.4% 使用尼达尼布的患者报告发生腹泻。强度为重度的事件占尼达尼布治疗组的 3.3%。超过三分之二的患者腹泻的首次发生是在治疗的前 3 个月。腹泻导致 4.4% 的患者永久终止治疗，其余患者则通过止泻治疗、降低剂量或中断治疗得以控制该类事件（参见【注意事项】）。

肝酶升高

有 13.6% 使用尼达尼布的患者报告发生肝酶升高（参见【注意事项】）。肝酶的升高是可逆的，并且不会导致具有临床表现的肝脏疾病。关于一旦出现肝酶升高和腹泻，针对特殊人群、推荐措施和剂量调整的更多信息请参见【注意事项】和【用法用量】。

血小板减少症

血小板减少症可能会发生，导致出血的严重病例已有报道。仔细观察患者，例如定期进行血液测试。如果观察到任何异常情况，应采取适当的措施，比如停止本品的治疗。

2. 在主要临床试验中不良反应的发生情况

由于开展不同的临床试验的条件之间存在较大差异，因而在某一种药物的临床试验中所观察到的不良反应发生率不能与在另一种药物的临床试验中所观察到的发生率直接比较，也无法反映临床实践中所观察到的发生率。

本品的安全性在临床试验的 1000 多例 IPF 患者进行了评估，其中包括 200 多例暴露于本品超过 2 年的患者。

在三个随机化、双盲、安慰剂对照，为期 52 周的试验中研究了本品。在一项 2 期（TOMORROW）和两项 3 期（INPULSIS-1 和 INPULSIS-2）试验中，723 例 IPF 患者接受了本品 150 mg，每日两次，而 508 例患者接受了安慰剂。本品治疗患者的中位暴露持续时间为 10 个月，而安慰剂治疗患者为 11 个月。受试者年龄在 42 至 89 岁之间（中位年龄 67 岁）。大多数患者为男性（79%）和高加索人（60%）。

接受本品治疗的患者报告的最常见严重不良反应（多于安慰剂组）包括支气管炎（1.2% 对比 0.8%）和心肌梗死（1.5% 对比 0.4%）。接受本品治疗的患者报告的导致死亡的最常见不良事件（多于安慰剂组）包括肺炎（0.7% 对比 0.6%）、肺部恶性肿瘤（0.3% 对比 0%）和心肌梗死（0.3% 对比 0.2%）。在事先定义的包括心肌梗死在内的重大心血管不良事件（MACE）这一类别中，0.6% 的接受本品治疗患者和 1.8% 的接受安慰剂治疗患者报告了致死性事件。

有 16% 接受本品治疗的患者和 1% 接受安慰剂治疗的患者报告了导致永久性剂量降低的不良反应。接受本品治疗的患者所报告的导致永久性剂量降低的最常见不良反应是腹泻（11%）。

有 21% 接受本品治疗的患者和 15% 接受安慰剂治疗的患者报告了导致停止治疗的不良反应。接受本品治疗的患者所报告的导致停止治疗的最常见的不良反应是腹泻（5%）、恶心（2%）和食欲减退（2%）。

此外，与接受安慰剂治疗的患者相比，接受本品治疗的患者报告的甲状腺功能减退症（1.1% 对比 0.6%）较多。

【禁忌】

本品禁用于已知对尼达尼布、花生、大豆或任何本品辅料过敏的患者。

中度（Child Pugh B）或重度（Child Pugh C）肝损伤患者禁用本品。

妊娠期间禁用本品（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】以及【药理毒理】）。

【注意事项】

胃肠道疾病

● 腹泻

在两项 INPULSIS 试验中（参见【临床试验】），腹泻为最常见的胃肠道事件，分别在 62.4% 的本品治疗的患者和 18.4% 的安慰剂治疗的患者中被报告（参见【不良反应】）。在大多数患者中，该事件的严重程度为轻度至中度，发生于治疗初期 3 个月内。腹泻导致 10.7% 的患者的药物剂量降低，导致 4.4% 的患者停止治疗。

应在首次出现腹泻时采用适当的补液和止泻药物，例如洛哌丁胺，进行治疗，并可能需要中断治疗。可采用降低的剂量（每次 100 mg，每日两次）或完整剂量（每次 150 mg，每日两次）恢复本品治疗。如果即使接受了对症治疗，重度腹泻仍持续存在，则应停止本品治疗。

● 恶心和呕吐

恶心和呕吐是常被报告的不良事件（参见【不良反应】）。在大多数恶心和呕吐患者中，该事件的严重程度为轻度至中度。恶心导致 2.0% 的患者停止尼达尼布治疗。呕吐导致 0.8% 的患者停止尼达尼布治疗。

如果尽管接受了适当的支持疗法（包括止吐治疗），症状仍持续存在，那可能需要减量或中断治疗。可采用降低的剂量（每次 100 mg，每日两次）或完整剂量（每次 150 mg，每日两次）恢复治疗。如果即使接受了对症治疗，重度症状仍持续存在，则应停止本品治疗。

腹泻和呕吐可能导致脱水和/或电解质紊乱。

肝功能

尚未在中度（Child Pugh B）或重度（Child Pugh C）肝损伤患者中研究本品的安全性和有效性。因此，中度、重度肝损伤患者禁用本品。

在轻度肝损伤（Child Pugh A）患者中，不良事件的风险可能会随着暴露量的增加而增加。轻度肝损伤患者谨慎使用本品。轻度肝损伤患者（Child Pugh A）应该接受降低剂量治疗（参见【用法用量】、【药代动力学】）。

在尼达尼布治疗中，对药物导致的肝损伤病例进行了临床观察。尼达尼布给药可伴有肝酶（ALT、AST、碱性磷酸酶(ALKP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)）和胆红素升高。在降低剂量或中断治疗时，氨基转移酶和胆红素的升高是可逆的。分别在接受本品治疗前、之后持续3个月每月1次、而后每3个月1次，进行肝功能（ALT、AST和胆红素）检查；或根据临床表现进行检查。肝酶升高可能需要调整剂量或中断治疗（参见【用法用量】）。

体重低于65kg、亚洲人及女性患者具有更高的肝酶升高的风险。尼达尼布暴露量随着患者年龄呈线性增加，这也可能导致肝酶升高的风险增加（参见【药代动力学】）。建议密切监测具有上述危险因素的患者。

如果检查到了氨基转移酶（AST或ALT）增高在1.5倍正常值上限（ULN）之内，且无中度肝损伤（Child Pugh B）迹象时，建议降低剂量或中断本品治疗，并应对患者进行密切监测。一旦氨基转移酶恢复至基线值，本品治疗可再次增加至完整剂量（每次150 mg，每日两次），或以减少的剂量（每次100 mg，每日两次）重新开始本品治疗，并可后续增加至完整剂量（参见【用法用量】）。如果任何肝功能检测指标升高伴有肝损伤的临床体征或症状，例如黄疸，则应永久性停止本品治疗。应该寻找其他可能引起肝酶升高的原因。

出血

对血管内皮生长因子受体（VEGFR）的抑制可能伴有出血风险升高。在使用本品的两项INPULSIS试验中，尼达尼布治疗组（10.3%）患者发生出血性不良事件的频率略高于安慰剂组（7.8%）。最常见的出血事件为非严重的鼻衄。两治疗组的严重出血事件的频率较低且相似（安慰剂组：1.4%；尼达尼布治疗组：1.3%）。

两项INPULSIS研究并未入选具有已知出血风险的患者，出血风险包括伴有先天性出血倾向或者接受完整剂量抗凝剂治疗。上市后，曾报道发生出血的病例，包括接受或未接受抗凝治疗或其他可导致出血的药物的患者。因此，仅在预期获益超过潜在风险的情况下，才给予这些患者本品治疗。

在上市后期间，已观察到非严重和严重的出血事件，其中一部分是致死性的。

胚胎-胎儿毒性

根据动物研究结果及其作用机制，妊娠女性给药后，本品会对胎儿造成危害。在器官形成期给予低于（大鼠）和接近（家兔）5倍的成人人体最大推荐剂量（MRHD）时，尼达尼布导致大鼠和家兔的胚胎-胎仔死亡和结构异常。请告知妊娠女性本品对胎儿的潜在风险。应告知有生育能力的女性，接受本品治疗期间应避免怀孕，在本品治疗期间及末次给药后至少3个月内，应采取有效避孕措施。接受本品给药前，要检查妊娠状态。

动脉血栓栓塞

两项INPULSIS试验排除了伴有近期心肌梗死或中风病史的患者。所报告的动脉血栓栓塞事件很少：安慰剂组有0.7%的患者报告该事件，尼达尼布治疗组有2.5%的患者报告该事件。尽管反映缺血性心脏病的不良事件在尼达尼布治疗组与安慰剂组之间是平衡的，但尼达尼布治疗组中发生心肌梗死的患者百分数（1.6%）与安慰剂组（0.5%）相比更高。对具有较高心血管风险的患者，包括已知伴有冠心病的患者，应谨慎治疗。对出现急性心肌缺血体征或症状的患者，应考虑中断治疗。

静脉血栓栓塞

在两项INPULSIS试验中，在接受尼达尼布治疗的患者中未观察到静脉血栓栓塞的风险升高。考虑到尼达尼布的作用机制，患者发生血栓栓塞事件的风险可能会增加。

胃肠道穿孔

在两项INPULSIS试验中，接受尼达尼布治疗的患者中未观察到胃肠道穿孔的风险增加。考虑到尼达尼布的作用机制，患者出现胃肠道穿孔的风险可能会增加。在上市后期间，已经有胃肠道穿孔病例的报告。对既往接受过腹部手术的患者、近期有空腔脏器穿孔病史的患者、有消化性溃疡史的患者、憩室性疾病、或合并使用皮质类固醇药物或非甾体类抗炎药（NSAIDs）的患者进行治疗时，尤其应谨慎。应在重大手术（包括腹部手术）后至少4周

才开始本品治疗。在出现胃肠道穿孔的患者中应永久性停止本品治疗。

高血压

本品可能会引起血压升高。应定期检测全身血压，在出现临床表现时也应进行检测。

伤口愈合并发症

在两项INPULSIS试验中并未观察到影响伤口愈合的频率有所增加。考虑到作用机制，尼达尼布可能会影响伤口愈合。关于尼达尼布对伤口愈合影响的特定研究尚未实施。因此，只能根据伤口充分愈合的临床判断开始，或者在围手术期间中断用药之后恢复，本品的治疗。

QT间期影响

在临床试验计划中，未发现尼达尼布延长QT间期的证据（参见【临床试验】）。由于某些其他酪氨酸激酶抑制剂具有延长QT间期的作用，当给予可能出现QTc延长的患者尼达尼布治疗时，应该比较谨慎。

大豆卵磷脂

本品软胶囊含有大豆卵磷脂，对大豆过敏的患者食用大豆类产品可引发过敏反应，包括严重速发过敏反应。对花生蛋白过敏的患者对于大豆制品发生严重反应的风险也同时增加（参见【禁忌】）。

对驾驶和操纵机器能力的影响

尚无本品对于驾驶和操纵机器能力影响的研究。建议患者在使用本品治疗期间应谨慎驾驶或操纵机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

有生育能力的妇女以及避孕

尼达尼布可导致人类胎儿损害。建议具有生育能力的女性在接受本品治疗时应避免怀孕。建议接受本品治疗的具有生育能力的女性，在接受本品治疗期间以及最后一次服药后至少3个月内应采取有效的避孕措施。由于尚未研究尼达尼布对激素类避孕药的代谢和疗效的影响，应使用屏障法作为第二种避孕方式来避免妊娠。

妊娠

尚无在妊娠妇女中使用本品的资料，但在动物中实施的临床前研究显示了该药物的生殖毒性（参见【药理毒理】）。由于尼达尼布也可能对人类的胎儿造成伤害，故妊娠期间不得使用，至少在使用本品治疗前应进行妊娠试验。

如果女性患者在接受本品治疗期间怀孕，建议患者通知她们的医生或药剂师。

如果患者在接受本品治疗期间怀孕，应告知患者胎儿可能受到的潜在性危害。应考虑终止治疗。

哺乳

尚无尼达尼布及其代谢产物在人类乳汁中排泄的资料。临床前研究显示少量的尼达尼布及其代谢产物（≤0.5%给药剂量）被分泌至哺乳大鼠的乳汁中。无法排除本品对新生儿/婴儿的风险。使用本品治疗期间应停止哺乳。

生育力

基于临床前研究，尚无男性生育能力受损的证据。根据亚慢性和慢性毒性研究结果，在与人体最大推荐剂量（MRHD）150 mg 每日两次相当的系统暴露水平下，尚无证据表明雌性大鼠的生育能力受损（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未在儿童和青少年中实施临床试验。

【老年用药】

与年龄小于 65 岁的患者相比，未在老年患者中观察到安全性和有效性的总体差异。无需根据患者年龄调整起始剂量。对 ≥ 75 岁的患者更有可能需要通过降低剂量的方式来管理不良反应（参见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

P-糖蛋白（P-gp）

尼达尼布是P-gp的底物（参见【药代动力学】）。在一项药物相互作用的专项研究中，联合给予P-gp强效抑制剂酮康唑，若按药时曲线下面积（AUC）计，可使尼达尼布暴露量增加至1.61倍，按峰浓度（C_{max}）计，可使其暴露量增加至1.83倍。

在一项联合使用 P-gp 强效诱导剂利福平的药物相互作用研究中，联合使用利福平与单独给予尼达尼布相比，尼达尼布得暴露量按药时曲线下面积（AUC）计下降至 50.3%；按峰浓度（C_{max}）计下降至 60.3%。

如果与本品联合给药，P-gp 强效抑制剂（例如，酮康唑或红霉素）可增加尼达尼布暴露量。在这些病例中，应密切监测患者对尼达尼布的耐受性。处理不良反应可能需要中断、降低剂量或停止本品治疗（参见【用法用量】）。

P-gp 强效诱导剂（例如，利福平、卡马西平、苯妥英和圣约翰草）可降低尼达尼布暴露量。应考虑选择无 P-gp 诱导作用的或诱导作用极小的替代性合并用药。

食物

建议本品与食物同时服用（参见【药代动力学】）。

细胞色素（CYP）-酶

尼达尼布的生物转换仅少量依赖 CYP 途径。在临床前研究中，尼达尼布及其代谢产物（游离酸部分 BIBF 1202 及其葡糖苷酸化合物 BIBF 1202 葡糖苷酸）不会抑制或诱导 CYP 酶（参见【药代动力学】）。因此，认为基于 CYP 代谢的与尼达尼布发生药物相互作用发生的可能性很低。

与其他药物联合给药

尚未对尼达尼布与激素类避孕药的潜在相互作用进行探索。

尼达尼布具有pH-依赖的溶解特性，在pH<3的酸性环境时，溶解度增加。然而，在临床试验中，与质子泵抑制剂或组胺H2拮抗剂联合给药对尼达尼布的暴露量（谷浓度）没有影响。

抗凝剂

尼达尼布是一种VEGFR抑制剂，可能会增加出血风险。应密切监测接受全剂量抗凝治疗的患者以防出血，必要时调整抗凝治疗。

【药物过量】

对本品药物过量尚无特效解毒剂或治疗方法。在1期研究中所给予的尼达尼布的单次最大剂量为450 mg，每日一次。另外，肿瘤学项目中的2例患者出现了最大给予600mg，每日两次，共8天的药物过量。观察到的不良反应与已知的尼达尼布安全性特征一致，即肝酶升高和胃肠道症状。两例患者均已从这些不良反应中恢复。

在INPULSIS试验中，1例患者意外暴露于600 mg剂量，每日一次，共21天。在错误给药期间，出现了非严重不良事件（鼻咽炎），随后恢复，未报告其他事件。

在药物过量的情况下，应中断治疗，并根据需要启动常规支持性措施。

【临床试验】

在两项设计相同的3期、随机、双盲、安慰剂对照研究（INPULSIS-1和INPULSIS-2）中研究了尼达尼布在IPF患者中的临床有效性。临床试验中排除了基线FVC<正常预计值50%或肺一氧化碳弥散功能（DLCO，经血红蛋白校正）<正常基线预计值30%的患者。以3:2的比例随机给予患者本品150 mg或安慰剂，每日两次，共52周。

主要终点为用力肺活量(FVC)年下降率。关键次要终点为52周时圣乔治呼吸问卷(SGRQ)总分相对于基线的变化值以及至首次IPF急性加重的时间。

FVC的年下降率

与接受安慰剂治疗的患者相比，接受尼达尼布治疗的患者中FVC的年下降率(以mL计)显著降低。两项研究的治疗效果一致。单个和汇总的研究结果见表2。

表2 试验INPULSIS-1、INPULSIS-2及其汇总数据中FVC的年下降率(mL) – 治疗集

INPULSIS-1		INPULSIS-2		汇总的INPULSIS-1与INPULSIS-2	
安慰剂	尼达尼布 150 mg 每日两次	安慰剂	尼达尼布 150 mg 每日两次	安慰剂	尼达尼布 150 mg 每日两次
所分析的患者例数	204	309	219	329	423
52周内的下降率 ¹ (SE)	-239.9 (18.71)	-114.7 (15.33)	-207.3 (19.31)	-113.6 (15.73)	-223.5 (13.45)
与安慰剂相比的差异 ¹		125.3		93.7	109.9
95% CI		(77.7,172.8)		(44.8,142.7)	(75.9,144.0)
P值		<0.0001		0.0002	<0.0001

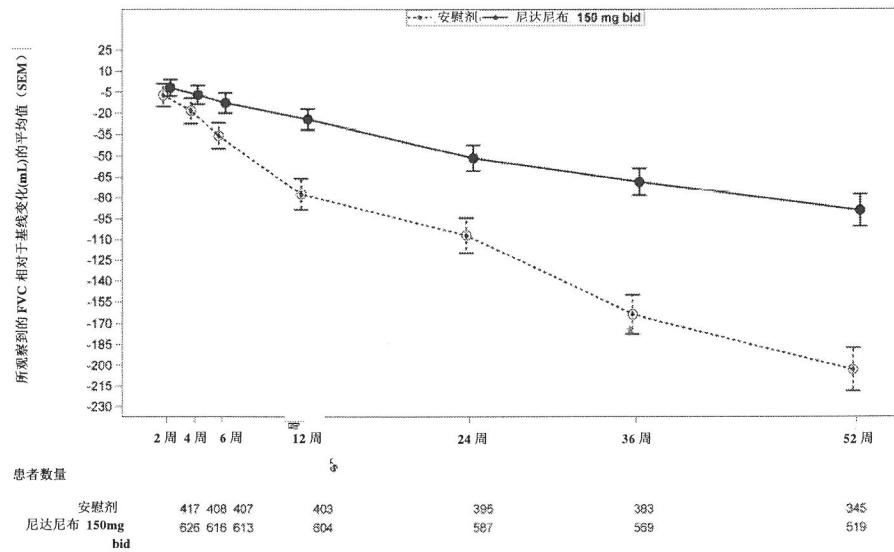
¹基于随机系数回归模型的估计。

在所有预先设定的敏感性分析中证实了尼达尼布对FVC年下降率影响的稳健性。

另外，其他肺功能终点例如第52周时FVC相对于基线的变化以及进一步证实尼达尼布对延

缓疾病进展作用的FVC应答者分析中，都观察到了相似的结果。基于对研究INPULSIS-1和INPULSIS-2的汇总分析，两治疗组中相对于基线的变化随时间的演变见图1。

图1 所观察到的FVC相对于基线(mL)变化的平均值(SEM)随时间的变化, INPULSIS-1和INPULSIS-2的汇总研究



bid = 每日两次

FVC 应答者分析

在两项INPULSIS试验中，尼达尼布组中FVC应答者的比率与安慰剂组相比显著更高。FVC应答者定义为绝对降幅不超过FVC %预测值的5% (IPF中死亡风险升高的临界预测指标)。在采用10%的保守临界值进行的分析中观察到了相似的结果。单个和汇总研究结果见表3。

表3 在INPULSIS-1、INPULSIS-2及其汇总数据中52周时的FVC应答者的比例 – 治疗集

INPULSIS-1			INPULSIS-2		汇总的 INPULSIS-1 与 INPULSIS-2	
	尼达尼布 安慰剂 150 mg 每日两次		尼达尼布 安慰剂 150 mg 每日两次		尼达尼布 安慰剂 150 mg 每日两次	
分析的患者例数	204	309	219	329	423	638
5%临界值						
FVC 应答者例数 (%) ¹	78 (38.2)	163(52.8)	86 (39.3)	175(53.2)	164(38.8)	338(53.0)
与安慰剂相比较						
比值比		1.85		1.79		1.84
95% CI		(1.28, 2.66)		*(1.26, 2.55)		(1.43, 2.36)
P 值 ²		0.0010		0.0011		< 0.0001
10%临界值						
FVC 应答者例数 (%) ¹	116(56.9)	218(70.6)	140(63.9)	229(69.6)	256(60.5)	447(70.1)
与安慰剂相比较						
比值比		1.91		1.29		1.58
95% CI		(1.32, 2.79)		(0.89, 1.86)		(1.21, 2.05)
P 值 ²		0.0007		0.1833		0.0007

¹根据临界值和第 52 周时的评价，应答者为绝对降幅不超过 FVC% 预测值的 5% 或 10% 的患者。

²基于逻辑回归

至进展 (FVC% 预测绝对值下降 ≥10% 或死亡) 时间

在单独的两项 INPULSIS 试验中，与安慰剂相比，接受尼达尼布治疗的患者的进展风险呈统计学显著性降低。在汇总分析中，风险比 (HR) 是 0.60，表明接受尼达尼布治疗的患者的进展风险与安慰剂相比减少了 40%，见表 4。

表 4 在 52 周内，FVC% 预测绝对值下降 ≥10% 或死亡的患者比例和试验 INPULSIS-1、INPULSIS-2 及其汇总数据至进展时间-治疗集

INPULSIS-1			INPULSIS-2		INPULSIS-1 和 INPULSIS-2 汇总	
	尼达尼布 安慰剂 150mg 每日两次		尼达尼布 安慰剂 150mg 每日两次		尼达尼布 安慰剂 150mg 每日两次	
风险患者例数	204	309	219	329	423	638
伴有事件的患者，N (%)	83 (40.7)	75 (24.3)	92 (42.0)	98 (29.8)	175 (41.4)	173 (27.1)
与安慰剂相比较 ¹						
p 值 ²		0.0001		0.0054		<0.0001
风险比 ³		0.53		0.67		0.60
95%CI		(0.39, 0.72)		(0.51, 0.89)		(0.49, 0.74)

¹基于收集至 372 天的数据 (52 周+7 天)。

² 基于 Log-rank 检验。

³ 基于 Cox's 回归模型。

第 52 周时 SGRQ 总评分相对于基线的变化

在第 52 周时对测量与健康相关的生活质量 (HRQoL) 的圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 总评分进行了分析。在 INPULSIS-2 中, 与接受尼达尼布 150 mg 每日两次治疗的患者相比, 接受安慰剂治疗的患者的 SGRQ 总评分相对于基线的增加更大。尼达尼布组中 HRQoL 的恶化更小; 两治疗组间的差异具有统计学显著性 (-2.69; 95% CI: -4.95, -0.43; p = 0.0197)。

在 INPULSIS-1 中, 尼达尼布与安慰剂组间第 52 周时 SGRQ 总评分相对于基线的增加是相当的 (治疗组间的差异: -0.05; 95% CI: -2.50, 2.40; p = 0.9657)。在两项 INPULSIS 试验的汇总分析中, 尼达尼布组中 SGRQ 总评分从基线至第 52 周的估计平均变化 (3.53) 与安慰剂组 (4.96) 相比更小, 治疗组间差异为 -1.43 (95% CI: -3.09, 0.23; p = 0.0923)。总体上, 尼达尼布对采用 SGRQ 总评分测量的与健康相关的生活质量产生了一定程度的影响, 表明与安慰剂组相比恶化更慢。

至首次 IPF 急性加重的时间

在 INPULSIS-2 试验中, 接受尼达尼布治疗的患者在 52 周期间内首次 IPF 急性加重的风险与安慰剂组相比显著降低, 在 INPULSIS-1 试验中, 两治疗组间无差异。在两项 INPULSIS 试验的汇总分析中, 在接受尼达尼布治疗的患者中观察到的首次急性加重的风险与安慰剂组相比在数值上更低。单个与汇总的研究结果见表 5。

表 5 基于试验 INPULSIS-1、INPULSIS-2 及其汇总数据中研究者报告的事件, 52 周内至首次急性加重的时间 – 治疗集

INPULSIS-1		INPULSIS-2		汇总的 INPULSIS-1 与 INPULSIS-2	
尼达尼布 安慰剂	150 mg 每日两次	尼达尼布 安慰剂	150 mg 每日两次	尼达尼布 安慰剂	150 mg 每日两次
风险患者例数	204	309	219	329	423
伴有事件的患者, N (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)
与安慰剂相比较 ¹					
P 值 ²	0.6728		0.0050		0.0823
风险比 ³	1.15		0.38		0.64
95% CI	(0.54, 2.42)		(0.19, 0.77)		(0.39, 1.05)

¹ 基于收集至 372 天的数据 (52 周 + 7 天)。

² 基于 Log-rank 检验。

³ 基于 Cox 回归模型。

研究者报告的所有 IPF 急性加重不良事件由盲态裁定委员会裁定。采用汇总数据对至首次裁定为“确证”或“疑似”IPF 急性加重时间进行了预先设定的敏感性分析。在 52 周内出现至少一次被裁定为加重的患者频率, 尼达尼布组 (1.9% 的患者) 小于安慰剂组 (5.7% 的患者)。采用汇总数据对裁定为加重事件进行至事件时间分析获得的风险比 (HR) 为 0.32 (95% CI: 0.16, 0.65; p = 0.0010)。这表明在所有时间点, 和安慰剂组相比, 尼达尼布组首次 IPF 急

性加重的风险下降具有统计学显著意义。

生存分析

在对INPULSIS试验的生存数据进行的预先设定的汇总分析中，尼达尼布组在52周内的总死亡率（5.5%）与安慰剂组（7.8%）相比更低。至死亡时间分析结果是风险比（HR）为0.70（95% CI: 0.43, 1.12; p = 0.1399）。所有生存终点的结果（例如治疗期间死亡率和呼吸系统死亡率）显示了有利于尼达尼布的一致性数值差异，见表6。

表6 试验INPULSIS-1、INPULSIS-2及其汇总数据的52周内全因死亡率 - 治疗集

INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 和 INPULSIS-2 汇总	
尼达尼布 安慰剂	150mg 每日两次	尼达尼布 安慰剂	150mg 每日两次	尼达尼布 安慰剂	150mg 每日两次
暴露患者数	204	309	219	329	423
伴有事件的患者，N (%)	13 (6.4)	13 (4.2)	20 (9.1)	22 (6.7)	33 (7.8)
与安慰剂相比较 ¹					
p 值 ²	0.2880		0.2995		0.1399
风险比 ³	0.63		0.74		0.70
95%CI	(0.29, 1.36)		(0.40, 1.35)		(0.43, 1.12)

¹基于收集至 372 天的数据（52 周+ 7 天）。

²基于 Log-rank 检验。

³基于Cox回归模型

来自 2 期试验 (TOMORROW) 本品 150 mg, 每日两次的结果的支持性证据:

一项包含了尼达尼布 150 mg 每日两次剂量组的随机、双盲、安慰剂对照、剂量探索性 2 期试验提供了额外的有效性证据。尼达尼布组的主要终点 52 周内 FVC 的下降率 (-0.060 L/年, N = 84) 低于安慰剂组 (-0.190 L/年, N = 83)。两治疗组间的估计差异为 0.131 L/年 (95% CI : 0.027, 0.235)。两治疗组间的差异达到了名义统计学显著性 (p = 0.0136)。

安慰剂组 52 周时 SGRO 总评分相对于基线的估计平均变化为 5.46, 表明与健康相关的生活质量恶化, 尼达尼布组为-0.66, 表明与健康相关的生活质量稳定。尼达尼布组与安慰剂组相比的估计平均差异为-6.12 (95% CI: -10.57, -1.67; p = 0.0071)。

尼达尼布组52周时出现IPF急性加重的患者例数（2.3%，N = 86）与安慰剂组（13.8%，N = 87）相比更少。尼达尼布与安慰剂相比的估计风险比为0.16（95% CI: 0.04, 0.71; p = 0.0054）。

对QT间期的影响

在肾细胞癌患者中实施的一项尼达尼布单药治疗对比舒尼替尼单药治疗的专项研究中，记录并分析了QT/QTc测量值。在该研究中，单次口服尼达尼布200 mg和多次口服尼达尼布200 mg，每日两次，共15天，均未延长QTc间期。

【药理毒理】

药理作用

尼达尼布是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂，具有抗纤维化和抗炎活性。尼达尼布可抑制多种受体酪氨酸激酶（RTK）：血小板衍生生长因子受体 α 和 β（PDGFRα、β）、成纤维细胞生长因子受体 1-3（FGFR1-3）、血管内皮生长因子受体 1-3(VEGFR1-3) 及 Fms 样酪氨酸激酶-3(FLT3)，其中 FGFR、PDGFR 和 VEGFR 与 IPF 的发病机制有关，尼达尼布可竞争性结合于这些胞内受体激酶结构域上的三磷酸腺苷（ATP）结合位点，阻滞胞内信号传导，抑制成纤维细胞的增殖、迁移和转化。此外，尼达尼布还可抑制以下非受体酪氨酸激酶（nRTK）：Lck、Lyn 和 Src 激酶。尚不清楚其抑制 FLT3 和 nRTK 对 IPF 药效的作用。

毒理研究

遗传毒性

尼达尼布 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤细胞试验、体内大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予尼达尼布 100mg/kg/天(大鼠体内暴露量接近成人最大推荐剂量 MRHD 下 AUC 的 3 倍) 可引起雌性生育功能损伤，可见吸收胎和胚胎着床后丢失数量增加、妊娠指数降低；未见对雄性生殖系统和生育力的不良影响。大鼠和小鼠经口重复给予尼达尼布，可见雌性卵巢内黄体数量和大小改变，仅在 20mg/kg/天剂量下（暴露量相当于 MRHD 剂量下 AUC 的 1 倍）可见胚胎再吸收的雌鼠数量增加。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠和兔分别经口给予尼达尼布 2.5mg/kg/天和 15mg/kg/天（暴露量分别为<MRHD 剂量下 AUC 和相当于 MRHD 剂量下 AUC 的 5 倍）可引起胚胎-胎仔死亡以及血管、泌尿生殖系统和骨骼畸形。畸形主要表现为大血管缺失或增生；胸椎、腰椎和尾椎（半椎体、缺失或不对称骨化）、肋骨（分叉或融合）及胸骨（融合、分裂或单侧骨化）畸形；部分胎仔的泌尿生殖系统器官缺失。兔经口给予尼达尼布 60mg/kg/天（暴露量相当于 MRHD 剂量下 AUC 的 15 倍）时，可见胎仔雌性性别比例显著增加

(雌性 vs 雄性约为 71% vs 29%)。大鼠经口给予尼达尼布 10mg/kg/天（母体暴露量<MRHD 剂量下 AUC）可降低新生仔鼠产后 4 天内的存活率。约≤0.5%给药剂量的尼达尼布和其代谢产物可泌入大鼠乳汁。

致癌性

在 2 年致癌性试验中，小鼠和大鼠分别经口给予尼达尼布 10mg/kg/天和 30mg/kg/天(暴露量分别为<MRHD 剂量下 AUC 和相当于 MRHD 剂量下 AUC 的 4 倍) 未见致癌性。

【药代动力学】

尼达尼布的药代动力学 (PK) 特征在健康志愿者、IPF 患者和癌症患者中相似。尼达尼布的 PK 呈线性。尼达尼布暴露量随着剂量的增加而增加 (剂量范围 50-450 mg, 每日 1 次; 150 -300 mg, 每日 2 次)，证明了剂量比例关系。多次给药后，IPF 患者的药时曲线下面积 (AUC) 蓄积量为 1.76 倍。在给药 1 周内达到稳态血药浓度。尼达尼布谷浓度保持稳定超过 1 年。尼达尼布的 PK 个体间变异程度为中度至高度 (标准 PK 参数的变异系数在 30%-70% 的范围内)，而个体内变异程度为低度至中度 (变异系数低于 40%)。

吸收

尼达尼布在进食状态下以软胶囊口服给药后大约 2 - 4 小时达到最大血浆浓度 (范围 0.5 - 8 小时)。在健康志愿者中 100 mg 剂量的绝对生物利用度为 4.69% (90% CI: 3.615 - 6.078)。转运子效应和显著的首过代谢使吸收和生物利用度下降。

剂量与尼达尼布暴露量增加成比例 (剂量范围 50 - 450 mg 每日一次和剂量范围 150 - 300 mg 每日两次)。至少在给药后 1 周内达到稳态血浆浓度。

与空腹状态服药相比，在饭后服药时尼达尼布暴露量增加了约 20% (CI: 95.3 - 152.5%)，并且吸收延迟 (空腹中位 t_{max} 为 2.00 小时；餐后：3.98 小时)。

分布

尼达尼布符合最小双相处置动力学。静脉输注后，在终末相观察到了较大的分布容积 (V_{ss} : 1050 L, 45.0% gCV)。

在人体血浆中，尼达尼布的体外蛋白结合率较高，结合部分为 97.8%。血清白蛋白被认为是主要结合蛋白。尼达尼布优先分布于血浆中，血液与血浆分布之比为 0.869。

代谢

尼达尼布的主要代谢反应为通过酯酶的水解分裂，产生了游离碱基团 BIBF 1202。BIBF 1202 随后通过 UGT 酶 (即 UGT 1A1、UGT 1A7、UGT 1A8 和 UGT 1A10) 葡糖醛酸化为 BIBF 1202 葡糖苷酸。

尼达尼布仅在很小程度上经 CYP 途径进行生物转化，CYP 3A4 为主要的参与酶。在人体 ADME (吸收、分布、代谢、消除) 研究中无法测得血浆中的主要 CYP 依赖性代谢产物。在体外研究中，CYP 依赖性代谢大约占 5%，与之相比，酯裂解大约占 25%。由于尼达尼布、BIBF 1202 和 BIBF 1202 葡糖苷酸在临床前研究中不抑制或诱导 CYP 酶。因此，尼达尼布与

CYP底物、CYP抑制剂或CYP诱导剂之间不存在药物相互作用。

消除

静脉输注后的总血浆清除率较高 (CL: 1390 mL/min, 28.8% gCV)。口服给药后48小时内药物原形经尿液排泄大约为剂量的0.05% (31.5% gCV)，静脉注射给药后大约为剂量的1.4% (24.2% gCV)；肾脏清除率为20 mL/min (32.6% gCV)。口服给予^{[14]C}尼达尼布后药物相关的放射活性的主要消除途径为通过粪便/胆汁排泄 (剂量的93.4%, 2.61% gCV)。肾脏排泄对总清除率的贡献较低 (剂量的0.649%, 26.3% gCV)。给药4天内的总回收率被认为是完全的 (超过90%)。尼达尼布的终末半衰期为10至15小时 (gCV%大约为50%)。

转运

尼达尼布是P-gp的底物之一。尼达尼布与该转运体之间的潜在相互作用参见【药物相互作用】。尼达尼布在体外显示并非OATP-1B1、OATP-1B3、OATP-2B1、OCT-2或MRP-2的底物或抑制剂。尼达尼布也非BCRP的底物。在体外仅观察到了对OCT-1、BCRP和P-gp具有较弱的抑制作用，其临床相关性较低。类似结果也适用于尼达尼布作为OCT-1底物时的研究。

暴露-应答关系

暴露应答分析表明在2期和3期研究中观察到的暴露范围和FVC的年下降率之间存在E_{max}样关系，EC₅₀约为3-5ng/mL (相对标准误: 54-67%)。

在安全性方面，尼达尼布血浆暴露量和ALT和 / 或AST升高之间的关系看似较弱。即使无法排除血浆暴露量为风险确定因素，实际给药剂量可能会更好的预测发生任何强度的腹泻的风险 (参见【注意事项】)。

特殊人群中的群体药代动力学分析

尼达尼布在健康志愿者、IPF患者和癌症患者中的药代动力学特性相似。基于在IPF和非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者 (N = 1191) 中实施的群体药代动力学 (Pop PK) 分析和描述性研究的结果，性别 (校正了体重)、轻中度肾损伤 (通过肌酐清除率预估)、肝转移、ECOG体能状态评分、饮酒或P-gp基因型不影响尼达尼布暴露量。群体药代动力学分析表明，对尼达尼布暴露产生的中度影响取决于年龄、体重和人种 (见以下描述)。根据临床试验中观察到的较高的个体间暴露量的差异，认为这些影响没有临床意义 (参见【注意事项】)。

年龄

尼达尼布的暴露量随年龄呈线性增加。相对于中位年龄62岁的患者，AUC_{t,ss}在45岁的患者 (第5百分位数) 中下降了16%，在76岁的患者 (第95百分位数) 中增加了13%。该分析涵盖的年龄范围为29至85岁；大约5%的人群年龄超过75岁。基于PopPK 模型，与65岁以下患者相比，年龄≥75岁的患者尼达尼布暴露量增加约为20 - 25%。尚未在儿童人群中进行研究。

体重

体重与尼达尼布的暴露量呈负相关。相对于中位体重为71.5 kg的患者，AUC_{t,ss}在体重50 kg的患者 (第5百分位数) 中增加了25%，在体重100 kg的患者 (第95百分位数) 中下降了19%。

人种

与高加索人相比，尼达尼布群体平均暴露量 (校正了体重) 在中国、中国台湾和印度患者中升高了33-50%，在日本人中升高了16%，在韩国人中下降了16-22%。

来自黑人个体的数据极为有限，但与高加索人处于相同的范围内。

肾损伤

根据933例IPF患者数据的群体药代动力学分析，轻度（肌酐清除率：60-90 mL/min；n=399）或中度（肌酐清除率：30-60 mL/min；n=116）肾功能损害不影响尼达尼布的暴露量。重度肾功能损害（肌酐清除率低于30 mL/min）的数据有限。

肝损伤

在一项关于本品的1期单剂量临床药代动力学研究中，对8例轻度肝功能损害受试者（Child Pugh A级）和8例中度肝功能损害受试者（Child Pugh B级）与17例肝功能正常的受试者进行了比较。轻度肝损害受试者的尼达尼布平均暴露量，按照峰浓度（C_{max}），比肝功能正常受试者高2.4倍（90%CI：1.6-3.6）；而按照AUC_{0-inf}，比肝功能正常受试者高2.2倍（90%CI：1.4-3.5）。对于中度肝损害受试者，按照峰浓度（C_{max}），平均尼达尼布暴露量比肝功能正常受试者高6.9倍（90%CI：4.4-11.0）；而按照AUC_{0-inf}，比肝功能正常受试者高7.6倍（90%CI：5.1- 11.3）。没有对重度肝功能损害受试者（Child Pugh C级）进行研究。

与吡非尼酮联合治疗

在日本IPF患者中实施的一项平行组设计研究中，对尼达尼布与吡非尼酮联合治疗进行了研究。24例患者接受了尼达尼布150 mg，每日两次，共28天的治疗。在13例患者中，在标准剂量的吡非尼酮长期治疗的基础上加入了尼达尼布治疗。11例患者接受了尼达尼布单药治疗。与单独给予尼达尼布相比，在吡非尼酮的基础上给予尼达尼布时，尼达尼布暴露量按AUC计下降至68.3%，按C_{max}计下降至59.2%。尼达尼布对吡非尼酮的PK没有影响。由于联合暴露的时间较短以及患者例数过少，无法得出有关与吡非尼酮联合用药的获益-风险结论。

【贮藏】

请保存于25℃以下。

请存放于儿童无法触及和看到的安全位置！

【包装】

铝/铝泡罩包装。

30粒/盒、60粒/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

进口药品注册标准JX20160186

【批准文号】

进口药品注册证号：HXXXXXXXXX

【生产企业】

公司名称：Boehringer Ingelheim International GmbH

地址：Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (德国)

生 产 厂: Catalent Germany Eberbach GmbH
生产地址: Gammelsbacher Strasse 2, 69412 Eberbach, Germany (德国)
包 装 厂: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
地 址: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (德国)

国内联系单位:

企业名称: 上海勃林格殷格翰药业有限公司
地 址: 中国(上海)自由贸易试验区龙东大道1010号
邮政编码: 201203
电话号码/产品服务热线: 400-820-5907, 800-820-5907
传真号码: (021) 5080 1530
网 址: www.boehringer-ingelheim.com.cn