

【核准日期】2017年09月20日
【修订日期】2018年10月22日
【修订日期】2019年02月13日
【修订日期】2019年11月21日
【修订日期】2020年06月02日
【修订日期】2020年xx月xx日

乙磺酸尼达尼布软胶囊说明书

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®

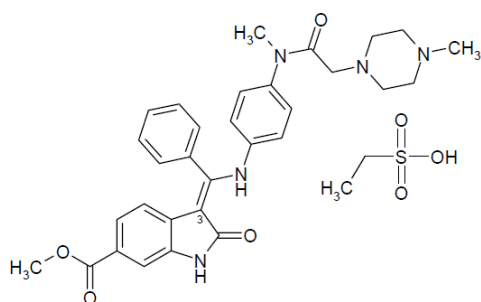
汉语拼音：Yihuangsuan Nidanibu Ruanjiaonang

【成份】

本品主要成份为：乙磺酸尼达尼布

化学名称：1*H*-吡啶-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,(3*Z*)-,乙磺酸盐 (1:1)

化学结构式：



分子式：C₃₁H₃₃N₅O₄ · C₂H₆O₃S或 C₃₃H₃₉N₅O₇S

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】

用于特发性肺纤维化（IPF）。

用于系统性硬化病相关间质性肺疾病（SSc-ILD）。

用于具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病。

【规格】

按C₃₁H₃₃N₅O₄计算（1）100mg（2）150 mg。

【用法用量】

推荐剂量

应该由具有诊断和治疗本品适应症经验的医师启动本品的治疗。在开始本品治疗前，进行肝功能检查和妊娠试验。

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。

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，应在下一个计划服药时间点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。

有轻度肝损伤（Child Pugh A）的患者慎用，推荐尼达尼布剂量为100mg，每日两次，相隔约12小时，并与食物同服。

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。可采用标准推荐剂量（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。使用本品治疗前、前3个月治疗期内定期、以及之后周期性或根据临床指征开展肝功能检查（天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和胆红素）。如果患者报告了可能指示肝损害的症状，包括疲乏、厌食、右上腹部不适、小便黄赤或黄疸，应立即检测肝功能。当天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）增高> 3倍正常值上限（ULN）并伴有中度肝损伤（Child Pugh B）的体征或症状，或>5倍正常值上限（ULN）时，应停用本品。当天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）增高在大于3倍至小于5倍正常值上限（ULN）之间，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）。

对于轻度肝损伤患者（Child Pugh A 级）慎用。在进行不良反应管理时，应考虑中断或停止治疗。

特殊人群

儿童人群：

尚未确定在儿童患者中安全性和有效性。

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，无需根据人种调整本品的推荐剂量（参见【特殊人群】、【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：

单剂量尼达尼布中小于 1%的部分是通过肾脏排泄的（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 $< 30 \text{ ml/min}$ ）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（ $> 90\%$ ）；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】）。

轻度肝损伤（Child Pugh A）患者应慎用，建议使用剂量为尼达尼布 100mg，每日两次，相隔约 12 小时，并与食物同服。

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，不建议将本品用于中度（Child Pugh B）和重度（Child Pugh C）肝损伤患者（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】

安全性概要

以下提供的安全性数据基于：

- 涉及 1061 例 IPF 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、安慰剂对照试验（INPULSIS-1 和 INPULSIS-2）。
- 涉及 663 例具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病患者的对比给予尼达尼布 150 mg，每日两次和安慰剂的一项为期至少 52 周的 3 期、随机化、双盲、安慰剂对照试验（INBUILD）。
- 涉及 576 例 SSc-ILD 患者的对比给予尼达尼布 150 mg，每日两次和安慰剂的为期至少 52 周的 3 期、随机化、双盲、安慰剂对照试验（SENSCIS）。
- 上市后观察到的数据。

在临床试验中，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】。

一项在 IPF 患者中开展的长期延长试验中，本品治疗 1 至 5 年的安全性特征与 3 期试验中观察到的结果保持一致【临床试验】。

不良反应列表

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）。

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

系统器官分类	频率		
	特发性肺纤维化	具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病	系统性硬化病相关间质性肺疾病
血液及淋巴系统疾病			
血小板减少症	偶见	偶见	偶见
代谢和营养障碍			
体重下降	常见	常见	常见
食欲减退	常见	十分常见	常见
血管疾病			
出血 ^{1,2}	常见	常见	常见
高血压	偶见	常见	常见
胃肠道疾病			
腹泻	十分常见	十分常见	十分常见
恶心	十分常见	十分常见	十分常见
腹痛	十分常见	十分常见	十分常见
呕吐	常见	十分常见	十分常见
胰腺炎	偶见	偶见	未知
肝胆疾病			
药物诱导的肝损伤	偶见	常见	偶见
肝酶升高	十分常见	十分常见	十分常见
丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高	常见	十分常见	常见
天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高	常见	常见	常见
γ-谷氨酰转移酶（GGT）升高	常见	常见	常见
高胆红素血症	偶见	偶见	未知
碱性磷酸酶（ALKP）升高	偶见	常见	常见
皮肤和皮下组织疾病			
皮疹	常见	常见	偶见
瘙痒	偶见	偶见	偶见
脱发	偶见	偶见	未知
神经系统疾病			
头痛	常见	常见	常见

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

在临床试验中，腹泻是最常见的胃肠道事件。在大多数患者中，事件强度为轻度至中度。超过三分之二的患者腹泻的首次发生是在治疗的前三个月。大多数患者可以通过止泻治疗，降低剂量或中断治疗来控制该类事件（参见【注意事项】）。表 2 总结出了临床试验中报告的腹泻不良事件：

表 2： 52 周内临床试验中的腹泻不良事件

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	安慰剂组	尼达尼布组	安慰剂组	尼达尼布组	安慰剂组	尼达尼布组
腹泻	18.4%	62.4%	23.9%	66.9%	31.6%	75.7%
重度腹泻	0.5%	3.3%	0.9%	2.4%	1.0%	4.2%
腹泻导致尼达尼布治疗降低剂量	0%	10.7%	0.9%	16.0%	1.0%	22.2%
腹泻导致尼达尼布治疗中断	0.2%	4.4%	0.3%	5.7%	0.3%	6.9%

肝酶升高

在INPULSIS试验中，尼达尼布和安慰剂治疗患者分别有13.6%和2.6%报告发生肝酶升高（参见【注意事项】）。在INBUILD 试验中，尼达尼布和安慰剂治疗患者分别有22.6%和5.7%报告发生肝酶升高。在SENSCIS试验中，尼达尼布和安慰剂治疗患者分别有13.2%和3.1%报告发生肝酶升高。肝酶的升高是可逆的，并且与具有临床表现的肝脏疾病没有关联。

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。

【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。

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

在临床试验中（参见【临床试验】），腹泻为最常见的胃肠道事件。在大多数患者中，该事件的程度为轻度至中度，并且在治疗的前3个月内发生。在治疗IPF患者的INPULSIS试验中，腹泻分别在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。腹泻导致10.7%的患者减量使用本品，导致4.4%的患者停止本品治疗。在对具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病患者开展的INBUILD试验中，分别有66.9%和23.9%接受本品和安慰剂治疗的患者报告出现腹泻。腹泻导致16.0%的患者减量使用本品，导致5.7%的患者停止本品治疗。在治疗SSc-ILD患者的SENSCIS试验中，腹泻分别在75.7%本品治疗的患者和31.6%安慰剂治疗的患者中被报告。腹泻导致22.2%的患者减量使用本品，并且6.9%的患者停止本品治疗（参见【不良反应】）。

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，该事件的程度为轻度至中度。在INPULSIS试验中，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。在INBUILD试验中，恶心和呕吐分别导致0.3%和0.9%的患者停止尼达尼布治疗。在SENSCIS试验中，恶心和呕吐分别导致2.1%和1.4%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，伴有或不伴有电解质紊乱，这可能进展为肾功能损伤。

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、重度肝损伤患者不建议使用本品。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。药品上市后阶段已报告非严重和严重的药物诱导的肝损伤病例，包括在本品治疗期间出现的有致命性结局的重度肝损伤。绝大多数的肝脏事件发生在开始本品治疗的前3个月临床试验中，本品给药与肝酶（丙氨酸氨基转移酶（ALT）、和天冬氨酸氨基转移酶（AST）、碱性磷酸酶（ALP）、 γ -谷氨酰转氨酶（GGT））和胆红素升高有关。大多数病例在调整剂量或中断治疗后，肝酶和胆红素升高可逆转。绝大多数（94%）ALT和/或AST升高的患者，ALT和/或AST的升高<正常值上限5倍。绝大多数（95%）胆红素升高患者，胆红素的升高 <正常值上限2倍（参见【不良反应】、【药代动力学】）。

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。

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。在使用本品的临床试验中，接受本品治疗的患者中发生出血不良事件的频率略高或各治疗组之间相当（INPULSIS试验：本品治疗组：10.3%，安慰剂组：7.8%；INBUILD 试验：本品治疗组：11.1%，安慰剂组：12.7%，SENSCIS 试验：本品治疗组：11.1%，安慰剂组：8.3%）。报告最常见的出血事件为非严重的鼻衄。两治疗组严重出血事件的频率较低（INPULSIS试验：本品治疗组：1.3%，安慰剂组：1.4%；INBUILD试验：本品治疗组：0.9%，安慰剂组：1.5%；SENSCIS试验：本品治疗组：1.4%，安慰剂组：0.7%）。

临床试验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。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

临床试验排除了伴有近期心肌梗死或中风病史的患者。在临床试验中，所报告的动脉血栓栓塞事件很少（INPULSIS 试验：本品治疗组为 2.5%，安慰剂组为 0.7%；INBUILD 试验：本品治疗组为 0.9%，安慰剂组为 0.9%；在 SENSCIS 试验中，不常报告动脉血栓栓塞事件：本品治疗组为 0.7%，安慰剂组为 0.7%。在 INPULSIS 试验中，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；在 INBUILD 试验和 SENSCIS 试验中，观察到心肌梗死的发生频率较低：在 INBUILD 试验中，本品治疗组为 0.9%，安慰剂组为 0.9%；在 SENSCIS 试验中，本品治疗组为 0%，安慰剂组为 0.7%。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

在临床试验中，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

在临床试验中，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，其中有一些是致命的。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。对于已知有胃肠道穿孔风险的患者，仅在预期获益超过潜在风险时使用本品。

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。

肺动脉高压

在肺动脉高压患者中，有关本品用药的数据有限。

SENSCIS试验中排除了患有严重肺动脉高压的患者（心脏指数 ≤ 2 L/min/m²，或者使用依前列醇/曲前列尼尔胃肠外用，或者严重右心衰竭）。因此，只有在预期获益大于潜在风险时，才能在重度肺动脉高压患者中使用本品。建议密切监测患有肺动脉高压的患者。

伤口愈合并发症

在临床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。尼达尼布不会对炔雌醇和左炔诺孕酮的血浆暴露产生相关影响（参见【药代动力学】）。口服激素避孕药的疗效可能会因呕吐、腹泻、或其他影响药物吸收的情况而减弱。应建议口服激素避孕药并同时出现上述情况的女性使用其他高效避孕措施进行替代或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并在适当的治疗期间应进行妊娠检测（参见【**禁忌**】）。

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终止治疗，并告知患者胎儿可能受到的潜在性危害。

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($\leq 0.5\%$ 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】

尚未确定在儿童患者中安全性和有效性。

【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原来的1.61倍，按峰浓度（ C_{max} ）计，可使其暴露量增加至原来的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，尼达尼布的暴露量按药时曲线下面积（AUC）计下降至原来的 50.3%；按峰浓度（ C_{max} ）计下降至原来的 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 及其葡萄糖苷化合物 BIBF 1202 葡萄糖苷酸)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的可能性很低。

与其他药物联合给药

尼达尼布与波生坦联合给药并未改变尼达尼布的药代动力学（参见【药代动力学】）。

尼达尼布与口服激素避孕药联合给药对口服激素避孕药的药代动力学的影响未达到具有相关性的程度（参见【药代动力学】）。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。

吡非尼酮

一项在IPF患者中开展的尼达尼布与吡非尼酮联合用药研究结果表明，没有显示有药代动力学相关的药物相互作用（参见【药代动力学】）。

【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期试验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，其他试验项目中的2例患者出现了最大给予600 mg，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】

特发性肺纤维化（IPF）

在两项设计相同的3期、随机、双盲、安慰剂对照试验（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%或基线一氧化碳弥散量（DLCO，经血红蛋白校正）<正常预计值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）总分自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3。

表3： 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		INPULSIS-1 与 INPULSIS-2 汇总	
	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	204	309	219	329	423	638

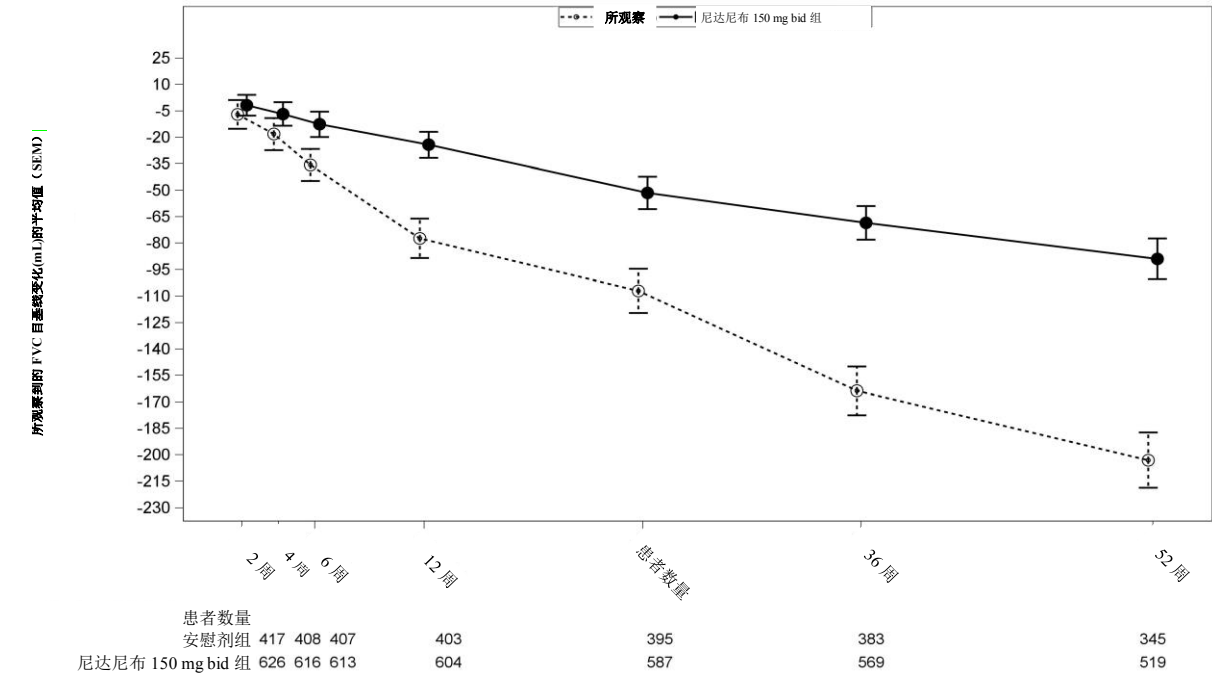
例数						
52 周内的下降率 ¹ (SE)	-239.9 (18.71)	-114.7 (15.33)	-207.3 (19.31)	-113.6 (15.73)	-223.5 (13.45)	-113.6 (10.98)
与安慰剂相比较						
差异 ¹		125.3		93.7		109.9
95% CI		(77.7,172.8)		(44.8,142.7)		(75.9,144.0)
P 值		< 0.0001		0.0002		< 0.0001

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自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，两治疗组中自基线的变化随时间的演变见图1。

图1： 所观察到的FVC自基线 (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应答者的比例与安慰剂组相比显著更高。FVC应答者定义为FVC 占预计值百分比的绝对降幅不超过5%（提示IPF中死亡风险升高的临界值）。在采用10%的保守临界值所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4。

表4： 试验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		INPULSIS-1 与 INPULSIS-2 汇总	
	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
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	11(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 FVC 占预计值百分比绝对降幅不超过 5%或 10%的患者。

2) 基于逻辑回归

至疾病进展（FVC占预计值百分比绝对降幅≥ 10%或死亡）的时间

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疾病进展风险的下降均具有统计学意义。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疾病进展风险与安慰剂相比下降了 40%，见表 5。

表 5： 试验 INPULSIS-1、INPULSIS-2 及其汇总数据中， 在 52 周内 FVC 占预计值百分比绝对降幅≥ 10%或死亡的患者比例和至疾病进展的时间 - 治疗集

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 与 INPULSIS-2 汇总	
	安慰剂	尼达尼布 150mg 每日两次	安慰剂	尼达尼布 150mg 每日两次	安慰剂	尼达尼布 150mg 每日两次
暴露患者数	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 回归模型。

第 52 周时 SGRQ 总评分自基线的变化

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 总评分自基线的增加更大。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 总评分自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 6。

表 6： 基于 INPULSIS-1、INPULSIS-2 及其汇总数据中研究者报告的事件, 52 周内发生 IPF 急性加重的患者的频率和至首次急性加重的时间的分析 - 治疗集

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 与 INPULSIS-2 汇总	
	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
暴露患者数	204	309	219	329	423	638
伴有事件的患者, N (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)	31 (4.9)
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“确诊”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数值上的差异，见表7。

表7： 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 与 INPULSIS-2 汇总	
	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
暴露患者数	204	309	219	329	423	638
伴有事件的患者，N (%)	13 (6.4)	13 (4.2)	20 (9.1)	22 (6.7)	33 (7.8)	35 (5.5)
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）尼达尼布 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上的统计学显著性（p = 0.0136）。

安慰剂组 52 周时 SGRQ 总评分自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）。

IPF患者接受本品长期治疗（INPULSIS-ON）

一项开放标签的延长试验纳入了734例IPF患者。其中部分患者接受本品治疗5年以上。在INPULSIS试验中完成52周治疗期的患者在延长试验INPULSIS-ON中接受本品开放标签治疗。在INPULSIS和INPULSIS-ON试验中接受本品治疗的患者的中位暴露时间为44.7个月（范围：11.9-68.3月）。在所有接受治疗的患者中，192周期间FVC的校正年下降率为-135.1（5.8）mL/年，与INPULSIS 3期试验中接受本品治疗患者的FVC年下降率（-113.6 mL/年）保持一致。INPULSIS-ON试验中本品的不良事件特征与INPULSIS 3期试验相似。

在尼达尼布150 mg，每日两次基础上联合吡非尼酮的4期INJOURNEY试验中的其他数据

在一项为期12周的探索性、开放标签、随机试验中，研究了尼达尼布和吡非尼酮联合治疗，即在随机分组的105名IPF患者中，尼达尼布（150 mg，每日两次）和吡非尼酮（剂量滴定至801 mg，每日三次）联合治疗对比了尼达尼布（150 mg，每日两次）单药治疗。主要终点为：从基线至第12周，出现胃肠道不良事件的患者百分比。结果表明胃肠道不良事件常见，且与相应药物的既定安全性特征一致。腹泻、恶心和呕吐为最常见的不良事件，尼达尼布联合吡非尼酮治疗组中分别有20（37.7%）、22（41.5%）和15（28.3%）名患者报告这些事件，尼达尼布单药治疗组中分别有16（31.4%）、6（11.8%）和6（11.8%）名患者报告这些事件。

尼达尼布联合吡非尼酮治疗组（N = 48）以及尼达尼布单药治疗组（N = 44）中，第12周时FVC相比于基线的平均（SE）绝对变化分别为-13.3（17.4）mL和-40.9（31.4）mL。

具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病

在一项双盲、随机、安慰剂对照3期临床试验（INBUILD）中，对具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺病患者进行了本品的临床有效性的研究。IPF患者被排除在试验之外。如果临床诊断为慢性纤维化性间质性肺疾病的患者满足下述条件，则入组试验：在高分辨率计算机断层扫描（HRCT）上存在明显的纤维化改变（纤维化范围 > 10%）并且在临床上出现疾病进展的征象。共663例患者按1:1的比例随机接受本品 150 mg，每日两次或匹配的安慰剂最少52周的治疗（整个试验期间本品治疗的中位暴露时间：17.4月；整个试验期间本品治疗的平均暴露时间：15.6月）。根据研究中心阅片人员评估的HRCT纤维化类型对随机化进行分层。412例具有普通型间质性肺炎样（UIP样）纤维化类型的患者以及251例HRCT上具有其他纤维化类型的患者接受随机分组。在该试验中，定义了2个协同主要人群进行分析：所有患者（即总体人群）和HRCT上具有UIP样纤维化类型的患者。HRCT上具有其他纤维化类型的患者则构成“补充”人群。

主要终点是52周内用力肺活量（FVC）的年下降率（mL）。主要的次要终点是第52周时King间质性肺疾病简短问卷（K-BILD）总评分自基线的绝对改变、52周内至首次间质性肺疾病（ILD）急性加重或死亡的时间、以及52周内至死亡的时间。

患者的平均（标准差[SD，最小值-最大值]）年龄为65.8（9.8，27 - 87）岁，平均的FVC占预计值的百分比为69.0%（15.6，42 - 137）。该试验中间质性肺疾病的基础临床诊断的分组分别为过敏性鼻炎（26.1%）、自身免疫性间质性肺疾病（25.6%）、特发性非特异性间质性肺炎（18.9%）、未分类的特发性间质性肺炎（17.2%）和其他间质性肺疾病（12.2%）。

FVC的年下降率

与接受安慰剂治疗的患者相比，接受本品治疗的患者在52周内FVC的年下降率（mL）显著减少了107.0 mL（表8），相当于57.0%的相对治疗效果。

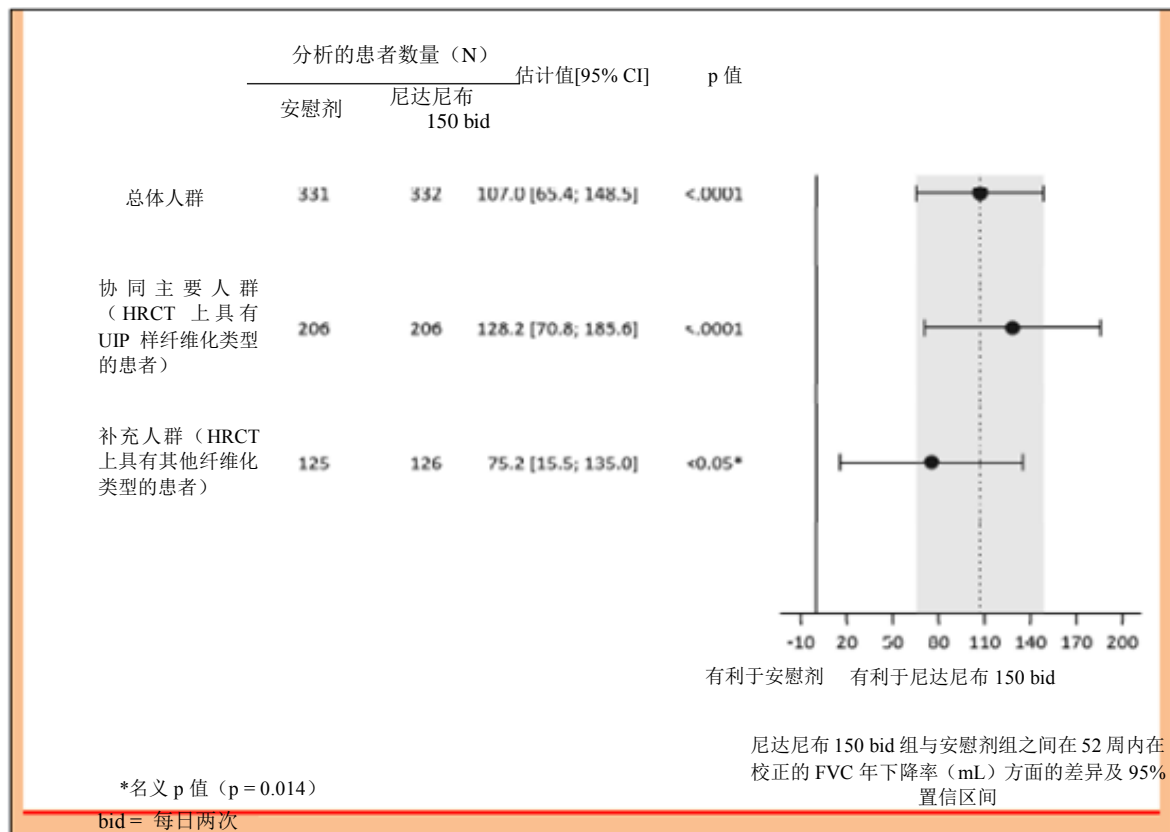
表8: 52周内FVC的年下降率 (mL)

	安慰剂	尼达尼布150 mg, 每日两次
分析的患者数量	331	332
52周内的年下降率 ¹ (SE)	-187.8 (14.8)	-80.8 (15.1)
与安慰剂相比较		
差异 ¹		107.0
95% CI		(65.4, 148.5)
p值		< 0.0001

1) 基于随机系数回归, 其中治疗、HRCT类型为固定分类效应, 时间、基线FVC [mL]为固定连续效应, 并且包括治疗-时间相互作用和基线-时间相互作用。

在HRCT上具有UIP样纤维化类型的患者的协同主要人群中观察到了类似的结果: 安慰剂组 (n = 206) 和本品治疗组 (n = 206) 中FVC的年下降率分别为-211.1 mL/年和-82.9 mL/年。治疗组之间的差异为128.2 mL/年 (95% CI: 70.8, 185.6; p < 0.0001)。此外, 治疗作用在HRCT上具有其他纤维化类型的患者的补充人群中保持一致。安慰剂组 (n = 125) 和本品治疗组 (n = 126) 中FVC的年下降率分别为-154.2 mL/年和-79.0 mL/年。治疗组之间的差异为75.2 mL/年 (95% CI: 15.5, 135.0), 其名义p值< 0.05 (p = 0.014) (图2)。

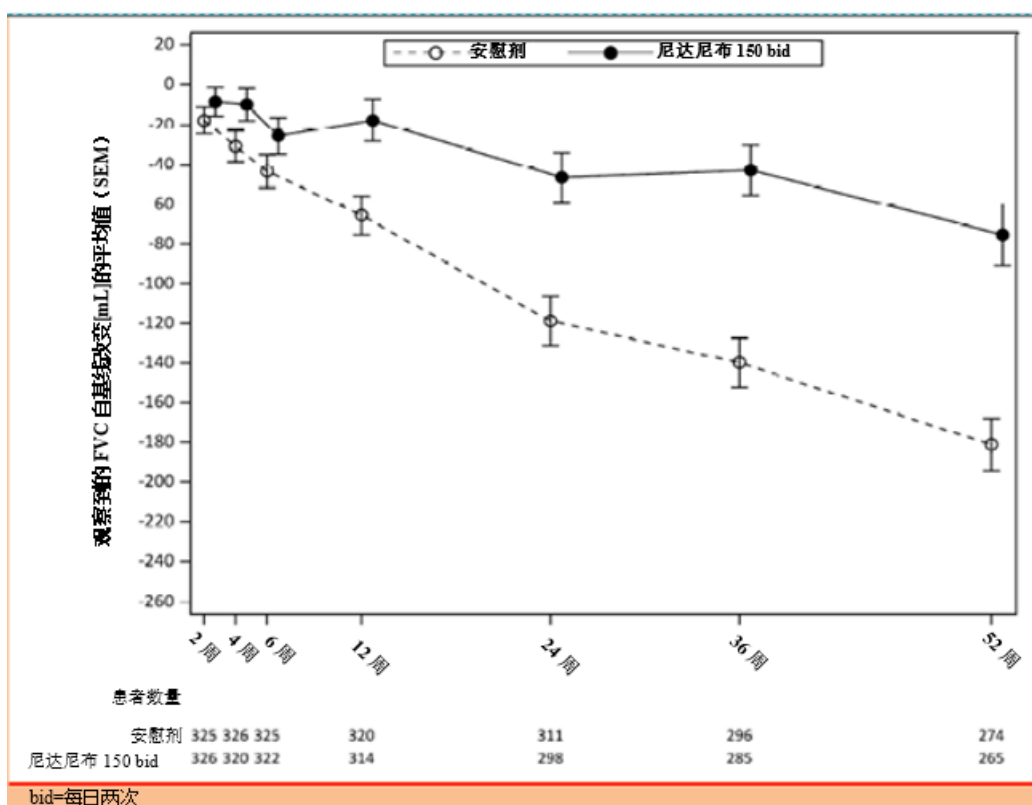
图2: 各个患者人群中52周内FVC年下降率 (mL) 的森林图



已在所有预先设定的敏感性分析中证实了尼达尼布在降低FVC年下降率方面作用的稳健性, 并且在所有预先设定的亚组 (例如, 性别、年龄组、人种、基线FVC占正常预计值的百分比和间质性肺疾病的基础临床诊断的分组) 中观察到了一致的结果。

图3列出了两个治疗组中FVC自基线改变随时间的演变情况。

图3： 所观察到的52周内FVC自基线改变（mL）的平均值（SEM）



此外，所观察到第52周时校正的FVC占正常预计值的百分比自基线的平均绝对变化有利于尼达尼布。尼达尼布组中校正的FVC占正常预计值的百分比自基线至第52周的平均绝对变化（-2.62%）低于安慰剂组（-5.86%）。治疗组之间校正的平均差异为3.24（95% CI: 2.09, 4.40，名义p值 < 0.0001）。

FVC应答者分析

尼达尼布组中FVC应答者（定义为FVC占正常预计值的百分比相对降幅不超过5%的患者）的比例高于安慰剂组。在采用10%临界值的分析中观察到了类似的结果（表9）。

表9： INBUILD试验中52周时的FVC应答者比例

	安慰剂	尼达尼布 150 mg，每日两次
分析的患者数量	331	332
5%临界值		
FVC 应答者 ¹ 数量（%）	104 (31.4)	158 (47.6)
与安慰剂相比较		
比值比 ²		2.01
95% CI		(1.46, 2.76)
名义 p 值		< 0.0001
10%临界值		
FVC 应答者 ¹ 数量（%）	169 (51.1)	197 (59.3)
与安慰剂相比较		
比值比 ²		1.42
95% CI		(1.04, 1.94)
名义 p 值		0.0268

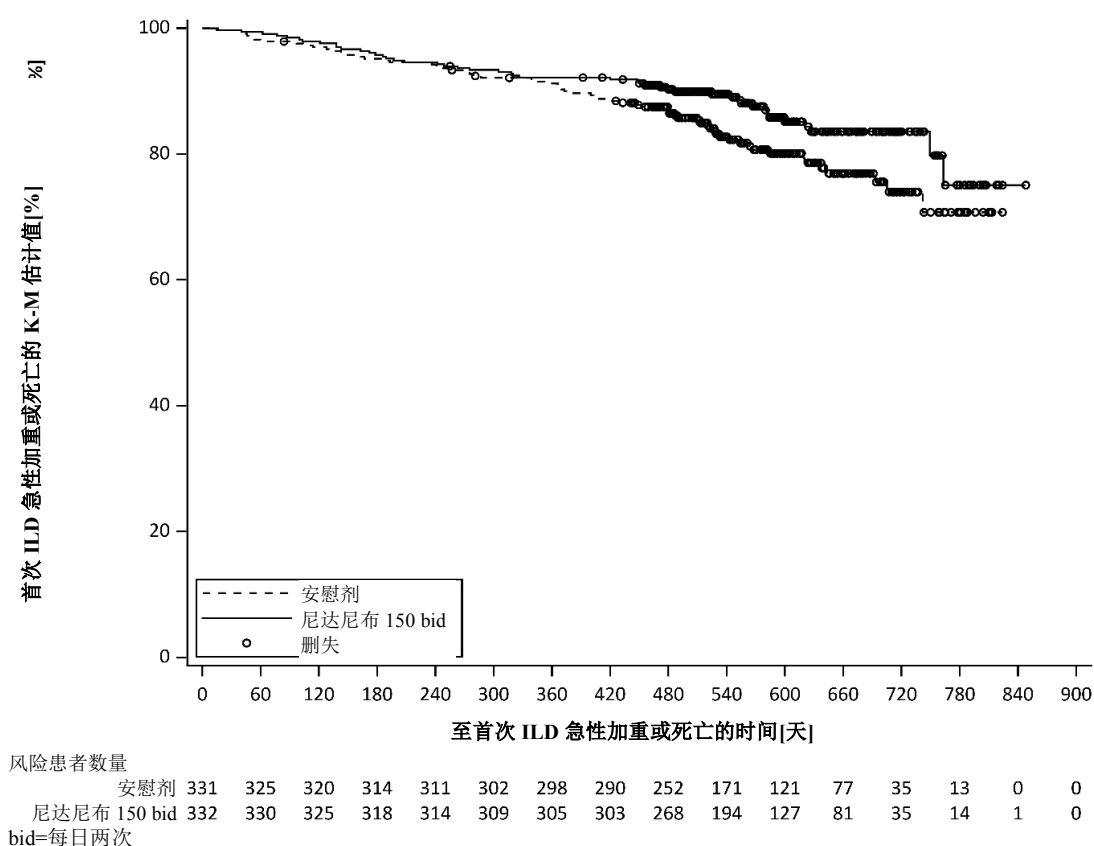
- 1) 应答患者是FVC占正常预计值的百分比相对降幅不超过5%或不超过10%（取决于临界值）并且在52周时具有FVC评价的患者（在第52周时缺失数据的患者视为非应答者）。
- 2) 基于具有连续协变量基线FVC占正常预计值的百分比和二元协变量HRCT类型的logistic回归模型。

至首次间质性肺疾病急性加重或死亡的时间

本品治疗组和安慰剂组中52周内出现至少1次首次间质性肺疾病急性加重或死亡事件的患者比例分别为7.8%和9.7%。本品治疗组中发生首次间质性肺疾病急性加重或死亡事件的风险在数值上低于安慰剂组：HR = 0.80（95% CI: 0.48, 1.34；名义p值 = 0.3948）。

当分析整个试验期间的数据时，尼达尼布组中首次间质性肺疾病急性加重或死亡的风险较安慰剂组进一步降低：HR = 0.67（95% CI: 0.46, 0.98；名义p值 = 0.0387），表明接受尼达尼布组治疗患者的首次间质性肺疾病急性加重或死亡的风险较安慰剂组降低了33%（图4）。

图 4： 整个试验期间至首次间质性肺疾病急性加重或死亡时间的 K-M 曲线



生存分析

本品治疗组和安慰剂组中52周内死亡的患者比例分别为4.8%和5.1%。HR为0.78（95% CI: 0.47, 1.86；名义p值 = 0.8544）。

在整个试验期间的数据分析中，本品治疗组中的死亡风险低于安慰剂组。HR为0.78（95% CI: 0.50, 1.21；名义p值 = 0.2594），表明接受本品治疗患者的死亡风险较安慰剂组降低了22%。

至疾病进展（FVC占正常预计值的百分比绝对降幅≥ 10%）或死亡的时间

在INBUILD试验中，接受本品治疗的患者出现疾病进展（FVC占正常预计值的百分比的绝对降幅≥ 10%）或死亡的风险降低。本品治疗组和安慰剂组中52周内发生1个事件的患者比例分别为25.6%和37.5%。HR

为0.65（95% CI: 0.49, 0.85; 名义p值 = 0.0017）。

在整个试验期间的数据分析中，本品治疗组和安慰剂组中出现疾病进展（FVC占正常预计值的百分比绝对降幅 $\geq 10\%$ ）或死亡的患者比例分别为40.4%和54.7%。HR为0.66（95% CI: 0.53, 0.83; $p = 0.0003$ ），表明接受本品治疗的患者出现疾病进展（FVC占正常预计值的百分比绝对降幅 $\geq 10\%$ ）或死亡的风险较安慰剂组降低了34%。

生活质量

在 INBUILD 试验中，采用以下指标测量了 52 周时的健康相关生活质量：

- King 间质性肺疾病简短问卷（K-BILD）总分（范围为 0 至 100 分，评分越高表明健康状况越佳）
- 肺纤维化生存（L-PF）症状-呼吸困难维度评分（范围为 0 至 100 分，评分越高表明损伤越大）
- 肺纤维化生存（L-PF）症状-咳嗽维度评分（范围为 0 至 100 分，评分越高表明损伤越大）

第 52 周时，安慰剂组和本品治疗组中校正的 K-BILD 总分自基线变化的平均值分别为-0.79 单位和 0.55 单位。治疗组之间的差异为 1.34（95% CI: -0.31, 2.98; 名义 p 值= 0.1115）。

第52周时，本品治疗组和安慰剂组中校正的L-PF症状-呼吸困难维度评分自基线的平均绝对变化分别为4.28和7.81。治疗组之间校正的平均差异为-3.53（95% CI: -6.14, -0.92; 名义 p 值 = 0.0081），结果有利于本品治疗组。第52周时，本品治疗组和安慰剂组中校正的L-PF症状-咳嗽维度评分自基线绝对改变的平均值为-1.84和4.25。治疗组之间校正的平均差异为-6.09（95% CI: -9.65, -2.53; 名义 p 值= 0.0008），结果有利于本品治疗组。

系统性硬化病相关间质性肺疾病（SSc-ILD）

在随机、双盲、安慰剂对照的3期临床试验（SENSCIS）中，研究了本品在SSc-ILD患者中的临床有效性。根据2013年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟的系统性硬化病（SSc）分类标准和既往12个月内的胸部高分辨率计算机断层扫描（HRCT）结果，患者被诊断为SSc-ILD。共有580名患者以1: 1的比例随机接受尼达尼布150mg 每日两次或匹配的安慰剂至少52周，其中576名患者接受了治疗。根据抗拓扑异构酶抗体（ATA）状态，对随机化进行分层。个别患者接受盲态试验药物治疗达100周（尼达尼布暴露时间的中位数为15.4个月;尼达尼布暴露时间的均数为14.5个月）。

主要终点是52周内用力肺活量（FVC）的年下降率。关键次要终点是第52周改良版Rodnan皮肤评分（mRSS）自基线的绝对改变，以及第52周圣乔治呼吸问卷（SGRQ）总分自基线的绝对改变。在总体人群中，75.2%的患者是女性。平均（标准差[SD, 最小值-最大值]）年龄为54.0（12.2, 20-79）岁。总体而言，51.9%的患者患有弥漫性皮肤型系统性硬化病（dcSSc），48.1%的患者患有局限性皮肤型系统性硬化病（lcSSc）。首次非雷诺症状至随机入组的平均（SD）时间为3.49（1.7）年。49.0%的患者在基线时使用麦考酚酸进行稳定治疗。在基线时合并使用或不使用麦考酚酸的患者的安全性特征具有可比性。

FVC的年下降率

与接受安慰剂的患者相比，接受本品治疗的患者在52周内FVC的年下降率（以mL计）显著减少了41.0 mL（表10），其相对治疗效果为43.8%。

表10: 52周内FVC的年下降率 (mL)

	安慰剂	尼达尼布 150 mg, 每日两次
分析的患者例数	288	287
52周内的下降率 ¹ (SE)	-93.3 (13.5)	-52.4 (13.8)
与安慰剂相比较		
差异 ¹		41.0
95% CI		(2.9, 79.0)
P值		< 0.05

1) 基于随机系数回归, 其中治疗、ATA状态、性别为固定分类效应, 时间、基线FVC [mL]、年龄、身高为固定连续效应, 包括治疗-时间相互作用和基线FVC-时间相互作用。患者特异性截距和时间为随机效应。通过非结构化方差-协方差矩阵对患者内误差建模。通过方差分量方差-协方差矩阵对个体间变异性建模。

在事先设定的敏感性分析中, 尼达尼布在降低FVC年下降率方面的作用相似, 并且在事先设定的亚组(例如, 按年龄、性别和麦考酚酸的使用情况)中没有检测到异质性。此外, 在其他肺功能终点上观察到类似的作用, 例如在第52周(图5和表11)中以毫升计的FVC与基线的绝对改变和在52周内FVC占预计值的百分比的下降率(表12)进一步提供了本品在减缓SSc-ILD进展方面的作用。再者, 尼达尼布组FVC占预计值的百分比的绝对下降> 5%的患者更少, 尼达尼布组为20.6%, 安慰剂组为28.5%, OR = 0.65, p = 0.0287。以毫升计的FVC相对下降> 10%的患者比例在两组之间相当(尼达尼布组为16.7%, 安慰剂组为18.1%, OR = 0.91, p = 0.6842)。在这些分析中, 使用患者治疗期间的最差值对第52周的FVC缺失值进行插补。对长达100周(SENSCIS中的最长治疗持续时间)的数据所进行的探索性分析表明, 尼达尼布在治疗期间的减缓SSc-ILD进展方面的作用在52周以后也得以维持。

图5: 所观察到的FVC自基线 (mL) 变化的平均值 (SEM) 随时间的变化

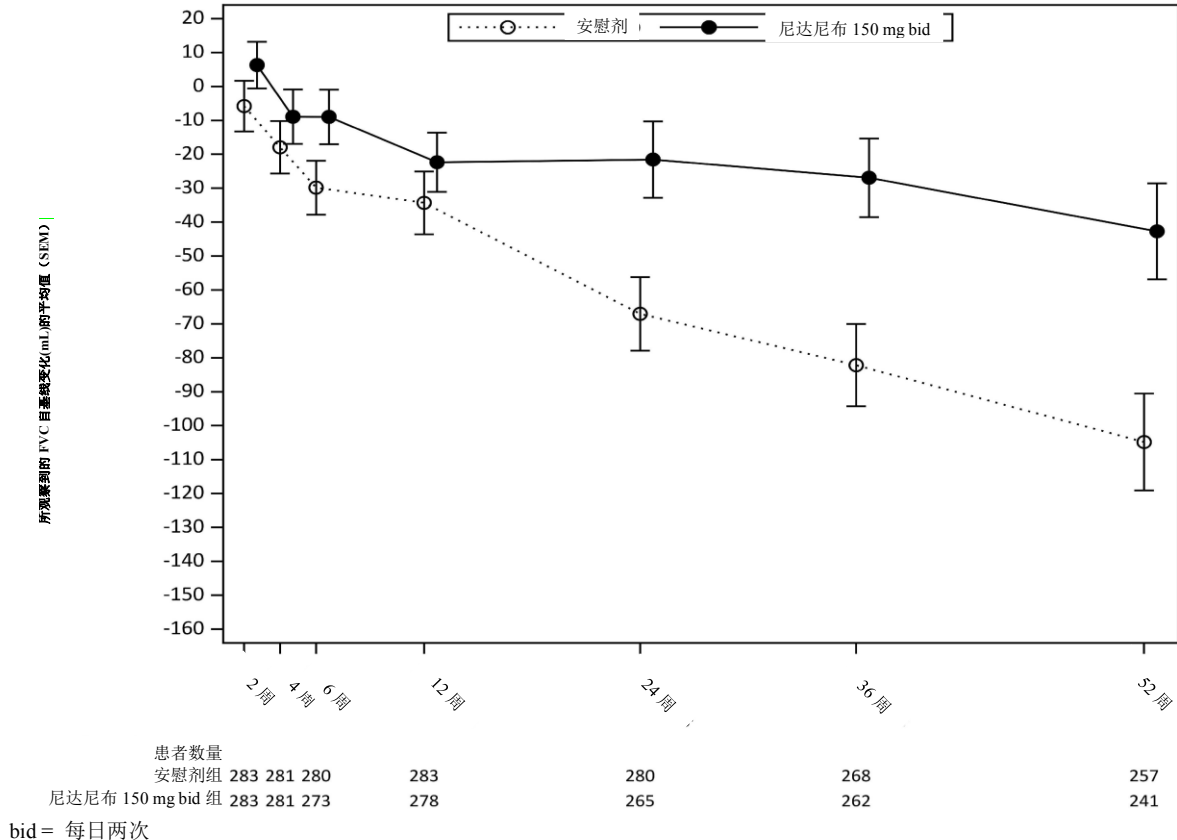


表11： 第52周FVC自基线的绝对改变（mL）

	安慰剂	尼达尼布 150 mg，每日两次
所分析患者的例数	288	288
基线的平均值（SD）	2541.0 (815.5)	2458.5 (735.9)
第52周自基线的平均改变 ¹ （SE）	-101.0 (13.6)	-54.6 (13.9)
与安慰剂相比较		
差异 ¹		46.4
95% CI		(8.1, 84.7)
P值		<0.05

1) 基于MMRM，以ATA状态、访视、治疗-访视的相互作用、基线-访视的相互作用作为固定分类效应。访视为重复指标。通过非结构化方差-协方差结构对患者内误差建模。校正均值基于模型中的所有分析患者（不仅是具有基线和第52周测量值的患者）。

表12： 52周内FVC占预计值百分比的年下降率

	安慰剂	尼达尼布 150 mg，每日两次
所分析患者的例数	288	287
52周内的下降率 ¹ （SE）	-2.6 (0.4)	-1.4 (0.4)
与安慰剂相比较		
差异 ¹		1.15
95% CI		(0.09, 2.21)
P值		< 0.05

1) 基于随机系数回归，其中治疗、ATA状态、性别为固定分类效应，时间、基线FVC[占预计值的百分比]、年龄、身高为固定连续效应，包括治疗-时间相互作用和基线-时间相互作用。患者特异性截距和时间作为随机效应。通过非结构化方差-协方差矩阵对患者内误差建模。通过方差分量方差-协方差矩阵对个体间变异性建模。

第52周的改良版Rodnan皮肤评分（mRSS）自基线的改变

第52周mRSS自基线绝对改变的平均值在尼达尼布组（-2.17（95%CI： -2.69, -1.65））和安慰剂组（-1.96（95%CI： -2.48, -1.45））之间具有可比性。治疗组之间平均差异为-0.21（95%CI： -0.94, 0.53; p = 0.5785）。

第52周的圣乔治呼吸问卷（SGRQ）总分自基线的改变

第52周SGRQ总分自基线绝对改变的平均值在尼达尼布组（0.81（95%CI： -0.92, 2.55））和安慰剂组（-0.88（95%CI： -2.58, 0.82））之间具有可比性。治疗组之间平均差异为1.69（95%CI： -0.73, 4.12; p = 0.1711）。

生存分析

整个试验期间的死亡率在尼达尼布组（N = 10; 3.5%）和安慰剂组（N = 9; 3.1%）之间具有可比性。对整个试验期间的至死亡的时间的分析所得出的HR为1.16（95%CI： 0.47, 2.84; p = 0.7535）。

对QT间期的影响

在肾细胞癌患者中实施的专项研究中，记录了QT/QTc间期的测量值。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QTcF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 (PDGFR α 、 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(雌性对比雄性约为 71% 对比 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 $\leq 0.5\%$ 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SSc-ILD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,且展现了剂量与暴露量的等比例增加特征(剂量范围50-450 mg,每日一次;150 -300 mg,每日两次),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

尼达尼布符合至少双相处置动力学。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。

生物转化

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 $[^{14}\text{C}]$ 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。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，其临床意义较低。临床意义较低的结论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IPF、具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病和SSc-ILD 患者中的暴露范围和FVC的年下降率之间存在 E_{\max} 样关系， EC_{50} 约为3ng/mL（相对标准误：55%）。与之相比，尼达尼布150 mg 每日两次中观察到的尼达尼布谷浓度的中位数为约10ng / mL。

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确定的风险因素，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SSc-ILD患者中的药代动力学特性相似。基于在IPF、具有进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病、SSc-ILD和其他患者（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）、肿瘤肝转移、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， $AUC_{\tau,ss}$ 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， $AUC_{\tau,ss}$ 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} ），是肝功能正常受试者的2.4倍（90%CI：1.6-3.6）；而按照 AUC_{0-inf} ，是肝功能正常受试者的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是肝功能正常受试者的6.9倍（90%CI：4.4-11.0）；而按照 AUC_{0-inf} ，是肝功能正常受试者的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。

吸烟者

在群体PK分析中，与既往吸烟者和从未吸烟者相比，当前吸烟者尼达尼布的暴露量降低了21%。这种影响不足以需要调整剂量。

与吡非尼酮联合治疗

在一项专门的药代动力学研究中，在IPF患者中进行了尼达尼布联合吡非尼酮治疗的研究。第1组患者在吡非尼酮剂量升高至801 mg，每日三次稳态治疗之前和之后，接受单次尼达尼布150 mg给药。第2组患者接受吡非尼酮801 mg、每日三次稳态治疗，并联合使用尼达尼布150 mg，每日两次，持续至少7天，在尼达尼布给药之前和之后接受PK特征分析。第1组中，尼达尼布的 C_{max} 和 AUC_{0-tz} 的调整后几何平均比（90%置信区间（CI））分别为93%（57% - 151%）和96%（70% - 131%）（n = 12）。第2组中，吡非尼酮的 $C_{max,ss}$ 和 $AUC_{\tau,ss}$ 的调整后几何平均比（90% CI）分别为97%（86%-110%）和95%（86%-106%）（n = 12）。

基于这些结果，联合治疗时，没有证据表明尼达尼布和吡非尼酮之间存在相关药代动力学药物 - 药物相互作用。

与波生坦联合使用

在专门的药代动力学研究中，在健康志愿者中进行了尼达尼布联合波生坦的研究。受试者接受多次给药的波生坦125 mg，每日两次，并进入稳态，在这之前和之后接受一剂尼达尼布150 mg治疗。尼达尼布的 C_{max} 和 AUC_{0-tz} 的校正的几何平均比（90%置信区间（CI））分别为103%（86%-124%）和99%（91%-107%）（n = 13），这表明尼达尼布与波生坦的联合使用并未改变尼达尼布的药代动力学。

口服激素避孕药合并治疗

在一项专门的药代动力学试验中，SSc-ILD女性患者在尼达尼布150 mg，每日两次给药至少10天之前和之后接受30 μg炔雌醇和150 μg左炔诺孕酮复方制剂单次给药。炔雌醇的校正几何均值比（90%置信区间 [CI]）分别为117%（108%-127%； C_{max} ）和101%（93%-111%； AUC_{0-tz} ），左炔诺孕酮的分别为101%

(90%-113%; C_{\max}) 和96% (91%-102%; AUC_{0-t_z}) ($n = 15$), 表明联合尼达尼布治疗对炔雌醇和左炔诺孕酮血浆暴露量的影响未达到具有相关性的程度。

【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: H20170354, H20170355

【药品上市许可持有人】

名称: Boehringer Ingelheim International GmbH

注册地址: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

【生产企业】

企业名称: Catalent Germany Eberbach GmbH

生产地址: Gammelsbacher Strasse 2, 69412 Eberbach, Germany

【包装厂】

企业名称: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

包装厂地址: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein Germany

【境内联系机构】

名称: 勃林格殷格翰(中国)投资有限公司

地址: 中国(上海)自由贸易试验区李时珍路257号1号楼

邮政编码: 201203

电话号码/产品服务热线: 400-820-5907, 800-820-5907

传真: (021)5080 1530

网址: www.boehringer-ingelheim.com.cn