

PRODUKTRESUMÉ

for

Ofev® 100 mg bløde kapsler
Ofev® 150 mg bløde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ofev 100 mg bløde kapsler
Ofev 150 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ofev 100 mg bløde kapsler

Hver bløde kapsel indeholder 100 mg nintedanib (som esilat)
Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver 100 mg bløde kapsel indeholder 1,2 mg sojalecithin.

Ofev 150 mg bløde kapsler

Hver bløde kapsel indeholder 150 mg nintedanib (som esilat)
Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver 150 mg bløde kapsel indeholder 1,8 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel (kapsel).

Ofev 100 mg bløde kapsler

Ofev 100 mg bløde kapsler er ferskenfarvede, uigennemsigtige, aflange kapsler af blød gelatine med Boehringer Ingelheims logo og tallet "100" præget med sort på den ene side.

Ofev 150 mg bløde kapsler

Ofev 150 mg bløde kapsler er brune, uigennemsigtige, aflange kapsler af blød gelatine med Boehringer Ingelheims logo og tallet "150" præget med sort på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ofev er indiceret til behandling af idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne.

Ofev er også indiceret til behandling af andre kroniske fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) med en progressiv fænotype hos voksne (se pkt. 5.1).

Ofev er indiceret til behandling af systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS) hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres af læger, der har erfaring med behandling af sygdomme, som Ofev er godkendt til.

Dosering

Den anbefalede dosis er 150 mg nintedanib to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum.

En dosis på 100 mg to gange dagligt anbefales udelukkende til patienter, der ikke tolererer en dosis på 150 mg to gange dagligt.

Hvis man kommer til at springe en dosis over, bør administrationen genoptages på det næste planlagte tidspunkt og i den anbefalede dosis. Hvis man kommer til at springe en dosis over, bør patienten ikke tage en ekstra dosis. Den anbefalede højeste daglige dosis på 300 mg må ikke overskrides.

Dosisjusteringer

Ud over ved symptomatisk behandling kan håndteringen af bivirkninger ved Ofev (se pkt. 4.4 og 4.8), hvis det er relevant, omfatte dosisreduktion og midlertidig seponering, indtil den specifikke bivirkning er bedret til et niveau, der tillader fortsættelse af behandlingen. Behandlingen med Ofev kan genoptages med den fulde dosis (150 mg to gange dagligt) eller med en reduceret dosis (100 mg to gange dagligt). Hvis patienten ikke tåler 100 mg to gange dagligt, bør Ofev seponeres.

Hvis diarré, kvalme og/eller opkastning varer ved trods behørig støttende behandling (herunder antiemetisk behandling), kan en dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse blive nødvendig. Behandlingen kan genoptages med en nedsat dosis (100 mg to gange dagligt) eller ved den fulde dosis (150 mg to gange dagligt). I tilfælde af vedvarende svær diarré, kvalme og/eller opkastning, trods symptomatisk behandling, bør behandlingen med Ofev seponeres (se pkt. 4.4).

Hvis behandlingen afbrydes på grund af forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) til > 3 x øvre grænse for normalværdien (ULN), kan behandlingen med Ofev påbegyndes igen ved en reduceret dosis (100 mg to gange dagligt), når aminotransferase-værdierne er vendt tilbage til *baseline*. Dosis kan efterfølgende øges til den fulde dosis (150 mg to gange dagligt) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der sås ingen overordnede forskelle i sikkerhed og virkning hos ældre patienter. Det er ikke nødvendigt at justere dosis på grundlag af patientens alder. Dosisreduktion med henblik på håndtering af bivirkninger kan hyppigere være nødvendig hos patienter ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Nintedanibs sikkerhed, virkning og farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) er den anbefalede dosis af Ofev 100 mg to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum. Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) kan seponering eller behandlingsafbrydelse overvejes i forbindelse med håndtering af bivirkninger. Nintedanibs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion klassificeret som Child Pugh B og C. Behandling med Ofev anbefales ikke til patienter med moderat (Child Pugh B) og svært (Child Pugh C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ofevs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ofev er til oral anvendelse. Ofev kapsler bør tages oralt sammen med mad. Kapslerne skal synkes hele sammen med vand og må ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Overfølsomhed over for nintedanib, jordnødder eller soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mave-tarm-kanalen

Diarré

I kliniske studier (se pkt. 5.1) blev diarré indberettet som den hyppigste gastrointestinale bivirkning (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter var bivirkningen af let til moderat intensitet og forekom inden for de første 3 måneders behandling.

I perioden efter markedsføring er der rapporteret om alvorlige tilfælde af diarré, som har ført til dehydrering og elektrolytforstyrrelser. Ved de første tegn på diarré skal der iværksættes behandling i form af tilstrækkelig hydrering og lægemidler mod diarré, f.eks. loperamid, og dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen med Ofev kan genoptages med en reduceret dosis (100 mg to gange dagligt) eller den fulde dosis (150 mg to gange dagligt). Ved vedvarende, alvorlig diarré på trods af symptomatisk behandling bør Ofev seponeres.

Kvalme og opkastning

Kvalme og opkastning var hyppigt indberettede gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter med kvalme og opkastning havde bivirkningen let til moderat intensitet. I kliniske studier førte kvalme til seponering af Ofev hos op til 2,1 % af patienterne, og opkastning førte til seponering af Ofev hos op til 1,4 % af patienterne.

Hvis symptomerne varer ved på trods af behørig, støttende behandling (herunder antiemetisk behandling), kan dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse være nødvendig. Behandlingen kan genoptages med en reduceret dosis (100 mg to gange dagligt) eller den fulde dosis (150 mg to gange dagligt). Ved vedvarende, alvorlige symptomer bør Ofev seponeres.

Leverfunktion

Ofevs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med moderat (Child Pugh B) eller svært (Child Pugh C) nedsat leverfunktion. Behandling med Ofev anbefales derfor ikke til sådanne patienter (se pkt. 4.2). På grund af øget eksponering kan der være øget risiko for bivirkninger hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A). Patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) bør behandles med en nedsat dosis Ofev (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der er observeret tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade under behandling med nintedanib, herunder svær leverskade med dødelig udgang. Hovedparten af leverhændelserne opstår i løbet af de første 3 måneders behandling. Derfor bør hepatisk aminotransferase- og bilirubin-niveauer måles før behandlingsinitiering og i løbet af den første måneds behandling med Ofev. Patienterne bør derefter monitoreres med regelmæssige mellemrum i løbet af de næste 2 måneders behandling, og regelmæssigt derefter (f.eks. ved hvert patientbesøg) eller som klinisk indiceret.

Forhøjelse af leverenzymmer (ALAT, ASAT, basisk fosfatase i blodet (ALKP), gammaglutamyltransferase (GGT), se pkt. 4.8) og bilirubin var i de fleste tilfælde reversible ved dosisreduktion eller dosisafbrydelse. Hvis de målte aminotransferaseniveauer (ASAT eller ALAT) er $> 3 \times \text{ULN}$, anbefales dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen med Ofev, og patienten skal monitoreres nøje. Når aminotransferaseværdierne er vendt tilbage til *baseline*, kan behandlingen genoptages med den fulde dosis (150 mg to gange dagligt) eller reduceret dosis (100 mg to gange dagligt), som efterfølgende kan øges til den fulde dosis (se pkt. 4.2). Hvis eventuelle

leverenzymforhøjelser forbindes med kliniske tegn eller symptomer på leverskade, f.eks. gulsot, skal Ofev seponeres permanent. Andre årsager til de forhøjede leverenzymmer bør undersøges.

Patienter med lav legemsvægt (< 65 kg), asiatiske og kvindelige patienter har en større risiko for forhøjelser af leverenzymmer. Eksponeringen for nintedanib steg lineært med patienternes alder, hvilket også kan medføre en øget risiko for udviklingen af forhøjede leverenzymmer (se pkt. 5.2). Tæt kontrol af patienter med disse risikofaktorer anbefales.

Nyrefunktion

Der er rapporteret om tilfælde med nedsat nyrefunktion/-svigt, hvoraf nogle havde dødelig udgang, under behandling med nintedanib (se pkt. 4.8).

Patienter bør overvåges under behandlingen med nintedanib med særlig opmærksomhed på patienter med risikofaktorer for nedsat nyrefunktion/-svigt. Justering af behandlingen bør overvejes i tilfælde af nedsat nyrefunktion/-svigt (se pkt. 4.2 Dosisjusteringer).

Blødning

Vaskulær endotelial vækstoffaktor-receptorhæmning (VEGFR-hæmning) kan være forbundet med en øget risiko for blødning.

Patienter med kendt risiko for blødning, herunder patienter med arvelig disposition for blødning eller patienter, der får en fuld dosis antikoagulerende behandling, var ikke inkluderet i de kliniske studier. Der er rapporteret om ikke-alvorlige og alvorlige blødninger, hvoraf nogle havde dødelig udgang i perioden efter markedsføringen (både hos patienter, der blev behandlet med koagulationshæmmende lægemidler eller andre lægemidler, der kan forårsage blødning og hos patienter, der ikke blev behandlet med sådanne lægemidler). Derfor skal disse patienter kun behandles med Ofev, hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko.

Arterielle tromboemboliske hændelser

Patienter med nyligt myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen blev ekskluderet fra de kliniske studier. I kliniske studier blev arterielle tromboemboliske hændelser ikke indberettet hyppigt (Ofev 2,5 % *versus* placebo 0,7% for INPULSIS, Ofev 0,9 % *versus* placebo 0,9 % for INBUILD, Ofev 0,7 % *versus* placebo 0,7 % for SENCIS). I INPULSIS-studierne oplevede en større procentdel af patienterne myokardieinfarkt i Ofev-gruppen (1,6 %), sammenlignet med placebogruppen (0,5 %), mens uønskede hændelser, der afspejlede iskæmisk hjertesygdom, var jævnt fordelt mellem Ofev- og placebo grupperne. I INBUILD-studiet blev myokardieinfarkt observeret med en lav hyppighed: Ofev 0,9 % *versus* placebo 0,9 %. I SENCIS-studiet blev myokardieinfarkt observeret med en lav hyppighed i placebogruppen (0,7 %) og ikke observeret i Ofev-gruppen. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget kardiovaskulær risiko, herunder kendt koronararteriesygdom. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på akut myokardieiskæmi.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med Ofev bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Venøs tromboemboli

Der blev ikke observeret øget risiko for venøs tromboemboli hos patienter, der blev behandlet med nintedanib, i de kliniske studier. På grund af nintedanibs virkningsmekanisme kan patienter have en øget risiko for tromboemboliske hændelser.

Gastrointestinal perforation

I kliniske studier var hyppigheden af patienter med perforation op til 0,3 % i begge behandlingsgrupper. På grund af nintedanibs virkningsmekanisme kan patienter have en øget risiko for gastrointestinale perforationer. Der er rapporteret om tilfælde af gastrointestinal perforation, blandt hvilke nogle havde dødelig udgang, i perioden efter markedsføringen. Der skal udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har undergået abdominalkirurgi, hvis anamnese omfatter ulcus pepticum, diverticulosis coli eller som samtidigt modtager kortikosteroider eller

NSAIDs. Behandling med Ofev bør tidligst påbegyndes 4 uger efter abdominalkirurgi. Ofev bør seponeres permanent hos patienter, der udvikler gastrointestinal perforation.

Hypertension

Administration af Ofev kan øge blodtrykket. Det systemiske blodtryk bør måles regelmæssigt og som klinisk indiceret.

Pulmonal hypertension

Data for anvendelsen af Ofev hos patienter med pulmonal hypertension er begrænset.

Patienter med signifikant pulmonal hypertension (hjerteindeks ≤ 2 l/min/m², eller parenteral epoprostenol/treprostinil, eller signifikant højresidet hjertesvigt) blev ekskluderet fra at deltage i INBUILD- og SENCIS-studierne.

Patienter med signifikant pulmonal hypertension bør ikke behandles med Ofev. Der anbefales nøje overvågning af patienter med let til moderat pulmonal hypertension.

Sårhelingskomplikationer

Der blev ikke observeret øget risiko for forringet sårheling i de kliniske studier. Som følge af virkningsmekanismen kan nintedanib hæmme sårhelingen. Der er ikke udført målrettede studier til undersøgelse af nintedanibs indvirkning på sårheling. Behandling med Ofev bør derfor kun påbegyndes eller – i tilfælde af perioperativ afbrydelse – genoptages på grundlag af en klinisk vurdering af, om sårhelingen er tilfredsstillende.

Administration sammen med pirfenidon

I et målrettet farmakokinetisk studie blev samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon undersøgt hos patienter med IPF. Baseret på disse resultater er der ikke evidens for en relevant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion mellem nintedanib og pirfenidon, når de administreres i kombination (se pkt. 5.2). Da der er ligheder i sikkerhedsprofilerne for begge lægemidler, kan additive bivirkninger, herunder mave-tarm- og lever-bivirkninger forventes. Benefit-risk-forholdet for samtidig behandling med pirfenidon er ikke klarlagt.

Effekt på QT-interval

I det kliniske forsøgsprogram blev der ikke fundet evidens for, at nintedanib forlænger QT (pkt. 5.1). Eftersom nogle tyrosinkinasehæmmere vides at have effekt på QT, skal der udvises forsigtighed, når nintedanib administreres til patienter i risikogruppe for at udvikle QT-forlængelse.

Allergisk reaktion

Indtagelse af soja med kosten vides at forårsage allergiske reaktioner, herunder svær anafylaksi, hos personer med sojaallergi. Patienter med kendt allergi over for jordnøddeprotein har en øget risiko for svære reaktioner på sojapreparater.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

P-glykoprotein (P-gp)

Nintedanib er et substrat for P-gp (se pkt. 5.2). Administration sammen med den potente P-gp-hæmmer ketoconazol øgede eksponeringen for nintedanib 1,61 gange baseret på AUC og 1,83 gange baseret på C_{max} i et specifikt lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudie. I et lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudie med den potente P-gp-induktor rifampicin faldt eksponeringen for nintedanib til 50,3 % baseret på AUC og til 60,3 % baseret på C_{max} ved administration sammen med rifampicin sammenlignet med administration af nintedanib alene. Potente P-gp-hæmmere (f.eks. ketoconazol, erythromycin og ciclosporin) kan, hvis de administreres sammen med Ofev, øge eksponeringen for nintedanib. I sådanne tilfælde bør patienterne kontrolleres tæt med hensyn til tolerabilitet af nintedanib. Håndtering af bivirkninger kan kræve behandlingsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Ofev (se pkt. 4.2).

Potente P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin og perikon) kan reducere eksponeringen for nintedanib. Valg af et andet lægemiddel med intet eller kun svagt P-gp-induktionspotentiale skal overvejes.

CYP-enzymmer

Nintedanibs biotransformation omfatter kun i mindre grad CYP-metaboliseringsveje. Nintedanib og dets metabolitter, den frie syre-del BIBF 1202 og dens glukuronid BIBF 1202-glukuronid, hverken hæmmede eller inducerede CYP-enzymmer i prækliniske studier (se pkt. 5.2). Sandsynligheden for lægemiddel-lægemiddel interaktioner med nintedanib på grundlag af CYP-metabolisme anses derfor for at være lav.

Administration sammen med andre lægemidler

Potentialet for interaktioner mellem nintedanib og hormonale kontrceptiva er ikke undersøgt.

Administration af nintedanib sammen med bosentan ændrede ikke nintedanibs farmakokinetik (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention

Nintedanib kan forårsage fosterskader hos mennesker (se pkt. 5.3). Fertile kvinder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de er i behandling med Ofev, og bruge meget sikre kontrceptionsmetoder under behandlingen med Ofev og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis. Det er aktuelt ukendt, om nintedanib kan reducere virkningen af hormonal kontrception, og derfor skal kvinder, der anvender hormonal kontrception, også benytte en barrieremetode.

Graviditet

Der er ingen information om anvendelse af Ofev til gravide kvinder, men prækliniske dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet af dette aktive stof (se pkt. 5.3). Da nintedanib måske også kan forårsage fosterskader hos mennesker, må det ikke anvendes under graviditet (se pkt. 4.3), og der skal tages en graviditetstest forud forbehandlingen med Ofev, og under behandlingen hvis relevant.

Kvindelige patienter skal informeres om at underrette deres læge eller apotekspersonalet, hvis de bliver gravide under behandling med Ofev.

Hvis en patient bliver gravid under behandling med Ofev, skal behandlingen seponeres og hun skal gøres opmærksom på den mulige risiko for fosteret.

Amning

Der er ingen information om udskillelse af nintedanib og dets metabolitter i human mælk. Prækliniske studier viste, at små mængder nintedanib og dets metabolitter ($\leq 0,5$ % af den administrerede dosis) blev udskilt i mælken hos diegivende rotter. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med Ofev.

Fertilitet

Prækliniske undersøgelser har ikke givet evidens for nedsættelse af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Subkroniske og kroniske toksicitetsstudier giver ikke evidens for, at fertiliteten hos hunrotter forringes ved en systemisk eksponering, der kan sammenlignes med eksponeringen ved den maksimale, anbefalede humane dosis (MRHD) på 150 mg to gange dagligt (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ofev påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner under behandling med Ofev.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier og under erfaring efter markedsføring omfattede de hyppigst indberettede bivirkninger forbundet med nintedanib diarré, kvalme og opkastning, abdominalsmerter, nedsat appetit, vægttab og forhøjede leverenzzymer.

Vedrørende håndtering af udvalgte bivirkninger, se pkt. 4.4.

Oversigt over bivirkninger, opstillet i tabelform

Tabel 1 er en oversigt over bivirkninger i henhold til MedDRA-systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori ved brug af den følgende konvention:

meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger efter hyppighedskategori

Hyppighed			
Systemorganklasse foretrukken term	Idiopatisk lungefibrose	Andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype	Systemisk sklerodermi- associeret interstitiel lungesygdom
Blod og lymfesystem			
Trombocytopeni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring			
Vægttab	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Dehydrering	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Hjerte			
Myokardieinfarkt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Vaskelære sygdomme			
Blødning (se pkt. 4.4)	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypertension	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Aneurismer og arterielle dissektioner	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen			
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Abdominalmerter	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Opkastning	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancreatitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Colitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lever og galdeveje			
Leverskade forårsaget af lægemidlet	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzzymer	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Forhøjet basisk fosfatase (ALKP) i blodet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hud og subkutane væv			
Udslæt	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Alopeci	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Nyrer og urinveje			
Nyresvigt (se pkt. 4.4)	Ikke kendt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet			
Hovedpine	Almindelig	Almindelig	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Diarré

I kliniske studier (se pkt. 5.1) var diarré den hyppigst rapporterede mave-tarm-hændelse. Hos de fleste patienter var hændelsen af let til moderat intensitet. Hos mere end to tredjedel af de patienter, der fik diarré, var første forekomst allerede i de første tre måneder af behandlingen. Hos de fleste patienter blev bivirkningen behandlet med obstipantia, dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse (se pkt. 4.4). En oversigt over de indberettede hændelser med diarré i kliniske studier er opstillet i tabel 2:

Tabel 2: Diarré i kliniske studier over 52 uger

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarré	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Svær diarré	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarré, der førte til dosisreduktion af Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarré, der førte til seponering af Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Forhøjede leverenzzymer

I INPULSIS-studierne blev der rapporteret om forhøjede leverenzzymer (se pkt. 4.4) hos 13,6 % *versus* 2,6 % af patienter, der blev behandlet med hhv. Ofev og placebo. I INBUILD-studiet blev der indberettet leverenzymforhøjelser hos 22,6 % *versus* 5,7 % af patienterne, der blev behandlet med hhv. Ofev og placebo. I SENSCIS-studiet blev der rapporteret om forhøjede leverenzzymer hos 13,2 % *versus* 3,1 % af patienter, der blev behandlet med hhv. Ofev og placebo. Leverenzymforhøjelse var reversibel og ikke forbundet med klinisk manifest leversygdom.

For yderligere information om særlige populationer, anbefalede foranstaltninger og dosisjustering i tilfælde af diarré og forhøjede leverenzzymer henvises til henholdsvis pkt. 4.4 og 4.2.

Blødning

I kliniske studier var hyppigheden af patienter, der oplevede blødning, lidt højere hos patienter behandlet med Ofev, eller sammenlignelig mellem behandlingsarmene (Ofev 10,3 % *versus* placebo 7,8 % for INPULSIS, Ofev 11,1 % *versus* placebo 12,7 % for INBUILD, Ofev 11,1 % *versus* placebo 8,3 % for SENSCIS). Den hyppigst rapporterede blødningshændelse var ikke-ålvorlig epistaxis. Ålvorlige blødningshændelser forekom med lave hyppigheder i de 2 behandlingsgrupper (Ofev 1,3 % *versus* placebo 1,4 % for INPULSIS, Ofev 0,9 % *versus* placebo 1,5 % for INBUILD, Ofev 1,4 % *versus* placebo 0,7 % for SENSCIS).

Blødningshændelser efter markedsføring omfatter, men er ikke begrænset til, organsystemerne mave-tarm-kanalen, luftvejene og centralnervesystemet, hvoraf de hyppigste forekom i mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod eller behandling af overdosering med Ofev. To patienter i onkologiprogrammet fik en overdosis på højst 600 mg to gange dagligt i op til otte dage. De observerede bivirkninger var forenelige med den kendte sikkerhedsprofil for nintedanib, dvs. forhøjede leverenzymen og gastrointestinale symptomer. Begge patienter kom sig efter disse bivirkninger. I INPULSIS-studierne blev en patient utilsigtet eksponeret over for en dosis på 600 mg dagligt i 21 dage i alt. En ikke-almindelig bivirkning (nasopharyngitis) opstod og forsvandt i løbet af perioden med den forkerte dosering uden forekomst af andre indberettede bivirkninger. I tilfælde af overdosering skal behandlingen afbrydes og generel understøttende behandling iværksættes efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på respirationssystemet, ATC-kode: L01XE31

Virkningsmekanisme

Nintedanib er en lav-molekylær tyrosinkinasehæmmer, herunder påvirkes trombocytderiverede vækstfaktor-receptorer (PDGFR) α og β , fibroblast vækstfaktor-receptorer (FGFR) 1-3 og VEGFR 1-3. Desuden hæmmer nintedanib Lck (lymfocyt-specifik tyrosinproteinkinase), Lyn (tyrosinproteinkinase lyn), Src (proto-onkogen tyrosinproteinkinase src) og CSF1R (kolonistimulerende faktor 1-receptor)-kinaser. Nintedanib binder kompetitivt til disse kinasers ATP-bindende lommer og blokerer de intracellulære signaleringskaskader, hvilket har vist sig at være involveret i patogenesen af fibrotisk vævsremodellering ved interstitiel lungesygdom.

Farmakodynamisk virkning

I *in vitro*-studier med humane celler har nintedanib vist sig at hæmme processer, der antages at være involveret i initieringen af fibrotisk patogenese, frigivelsen af profibrotiske mediatorer fra perifere monocytter i blodet og makrofag-polarisering til alternativt aktiverede makrofager. Nintedanib har vist sig at hæmme fundamentale processer i organfibrose, proliferation og migration af fibroblaster, og transformation til den aktive myofibroblast-fænotype og secerner af ekstracellulær matrix. I flere dyrestudie-modeller af IPF, SSc/SSc-ILS, reumatoid arthritis-associeret-(RA)-ILS og anden organfibrose, har nintedanib vist antiinflammatorisk virkning og antifibrotisk virkning i lungerne, huden, hjertet, nyrene og leveren. Nintedanib udviste også vaskulær aktivitet. Det nedsatte dermal mikrovaskulær endotelcelleapoptose og svækkede pulmonal vaskulær remodellering ved at reducere proliferationen af vaskulære glatte muskelceller, tykkelsen af lungekarvæggene og procentdelen af okkluderede lungekar.

Klinisk virkning og sikkerhed

Idiopatisk lungefibrose (IPF)

Nintedanibs kliniske virkning er blevet undersøgt hos patienter med IPF i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-studier med identisk design (INPULSIS-1 (1199.32) og INPULSIS-2 (1199.34)). Patienter med FVC < 50 % af forventet ved *baseline* eller carbonmonoxid diffusionskapacitet (DLCO, korrigeret for hæmoglobin) < 30 % af forventet ved *baseline*, blev ekskluderet fra studierne. Patienterne blev randomiseret i forholdet 3:2 til behandling med Ofev 150 mg eller placebo to gange dagligt i 52 uger.

Det primære endepunkt var det årlige fald i forceret vitalkapacitet (FVC). De væsentligste sekundære endepunkter var ændring fra *baseline* i den samlede score i Saint Georges spørgeskema (*Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) ved 52 uger og tid til første akutte IPF-eksacerbation.

Årlig grad af forværring i FVC

Den årlige grad af forværring i FVC (i ml) blev signifikant reduceret hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med patienter, der fik placebo. Behandlingseffekten var konsistent i begge studier. Se Tabel 3 for individuelle og samlede studieresultater.

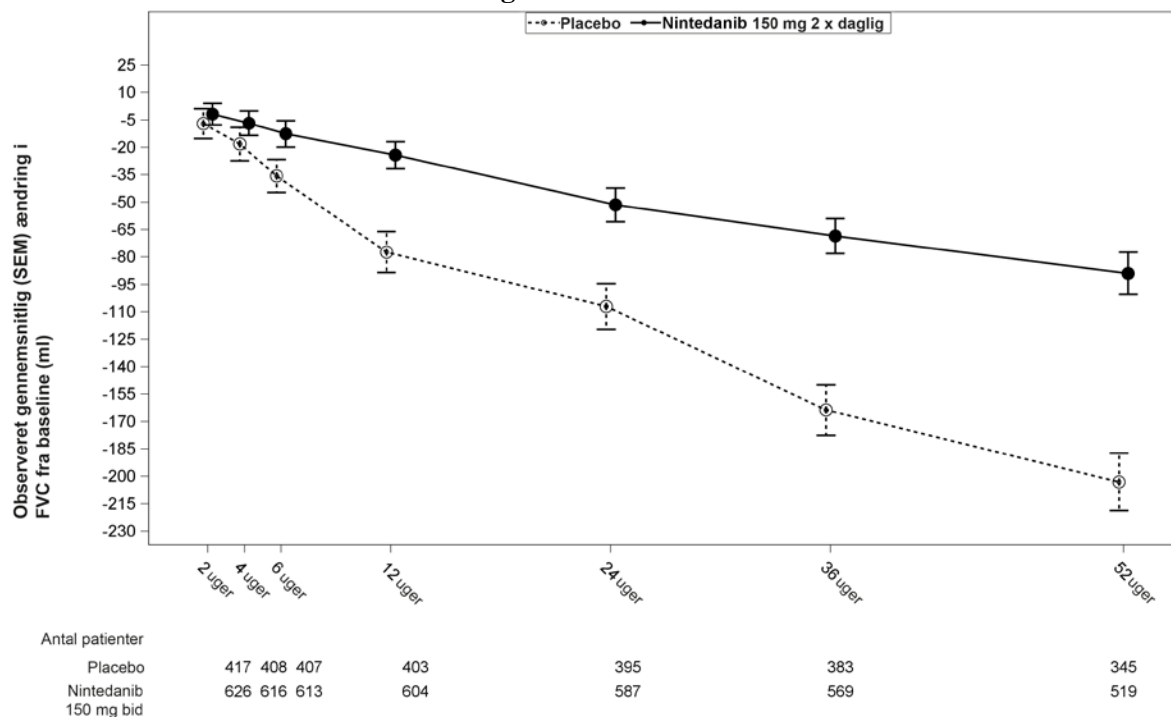
Tabel 3: Årlig grad af forværring i FVC (ml) i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og deres samlede data - treated set

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal analyserede patienter	204	309	219	329	423	638
Grad ¹ (SE) af forværring i 52 uger	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Sammenlignet med placebo						
Forskel ¹		125,3		93,7		109,9
95 % CI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p-værdi		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Estimat baseret på en tilfældig koefficientregressionsmodel. CI: konfidensinterval						

I en sensitivitetsanalyse, der antog, at faldet i FVC efter den sidst observerede værdi hos patienter med manglende data ved uge 52 ville være sammenligneligt med værdierne, der fandtes hos alle patienter i placebogruppen, var den justerede forskel i den årlige faldrate mellem nintedanib og placebo 113,9 ml/år (95 % CI 69,2-158,5) i INPULSIS-1 og 83,3 ml/år (95 % CI 37,6-129,0) i INPULSIS-2.

Se Figur 1 for udvikling i ændringen over tid fra *baseline* i de 2 behandlingsgrupper, baseret på den samlede analyse af studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2.

Figur 1: Middelværdi for observeret ændring i FCV over tid fra *baseline* (ml), samlet for studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2



bid = to gange dagligt

FVC-responder-analyse

I begge INPULSIS-studier var andelen af FVC-respondere, defineret som patienter med en absolut forværring i FVC % af forventet ikke højere end 5 % (en tærskelværdi indikativ for den øgede risiko for mortalitet ved IPF), signifikant højere i nintedanib-gruppen sammenlignet med placebo. Der blev observeret lignende resultater i analyser, der benyttede en konservativ tærskelværdi på 10 %. Se Tabel 4 for individuelle og samlede studieresultater.

Tabel 4: Andel af FVC-respondere ved uge 52 i studierne INPULSIS-1, INPULSIS-2 og de samlede data - behandlede

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal analyserede patienter	204	309	219	329	423	638
5 % tærskelværdi						
Antal (%) FVC-respondere ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Sammenlignet med placebo						
Oddsratio		1,85		1,79		1,84
95 % CI		(1,28-2,66)		(1,26-2,55)		(1,43-2,36)
p-værdi ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % tærskelværdi						
Antal (%) FVC-respondere ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Sammenlignet med placebo						
Oddsratio		1,91		1,29		1,58
95 % CI		(1,32-2,79)		(0,89-1,86)		(1,21-2,05)
p-værdi ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Responderpatienter er dem, der ikke har noget absolut fald større end 5 % eller større end 10 % i FVC % forventet, afhængigt af tærskelværdien og med FVC-evaluering efter 52 uger.

²Baseret på logistisk regression.

Tid indtil progression (≥ 10 % absolut fald i FVC % forventet eller død)

I begge INPULSIS-studier var risikoen for progression statistisk signifikant reduceret hos patienter, der blev behandlet med nintedanib, i forhold til placebogruppen. I den samlede analyse var HR 0,60, hvilket indikerede en 40 % risikoreduktion for progression hos patienter, der blev behandlet med nintedanib, i forhold til placebogruppen.

Tabel 5: Hyppighed af patienter med et fald ≥ 10 % i FVC % forventet eller død i 52 uger og tid til progression i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samt deres samlede data – *treated set*

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal i risiko	204	309	219	329	423	638
Patienter med hændelser, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Sammenlignet med placebo ¹						
p-værdi ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio ³		0,53		0,67		0,60
95 % CI		(0,39-0,72)		(0,51-0,89)		(0,49-0,74)
¹ Baseret på data indsamlet op til 372 dage (52 uger + 7 dages margin). ² Baseret på en Log-rank-test. ³ Baseret på en Cox' regressionsmodel.						

Ændring fra baseline i samlet SGRO-score i uge 52

I INPULSIS-studiernes samlede analyse var SGRQ-scorer ved *baseline* 39,51 i nintedanib-gruppen, og 39,58 i placebogruppen. Den estimerede middellændring fra *baseline* i den samlede SGRO-score i uge 52 mindre i nintedanib-gruppen (3,53) end i placebogruppen (4,96) med en forskel mellem behandlingsgrupperne på -1,43 (95 % CI: -3,09-0,23; p=0,0923). Generelt er virkningen af nintedanib på livskvalitet, målt ved den samlede SGRQ-score, beskeden og indikerer mindre forværring sammenlignet med placebo.

Tid til den første akutte IPF-eksacerbation

I INPULSIS-studiernes samlede analyse blev en numerisk lavere risiko for den første akutte eksacerbation observeret hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med placebo. Se Tabel 6 for individuelle og samlede studieresultater.

Tabel 6: Andel af patienter med akutte IPF-eksacerbationer i 52 uger og analyse af tid til første eksacerbation baseret på investigatorindberettede hændelser i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og deres samlede data - *treated set*

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal i risiko	204	309	219	329	423	638
Patienter med hændelser, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Sammenlignet med placebo ¹						
p-værdi ²		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio ³		1,15		0,38		0,64
95 % CI		(0,54-2,42)		(0,19-0,77)		(0,39-1,05)
¹ Baseret på data indsamlet op til 372 dage (52 uger + 7 dages margin). ² Baseret på en Log-rank-test. ³ Baseret på en Cox' regressionsmodel.						

I en præspecificeret sensitivitetsanalyse var andelen af patienter med mindst 1 vurderet eksacerbation, der forekom inden for 52 uger, var lavere i nintedanib-gruppen (1,9 % af patienterne) end i

placebogruppen (5,7 % af patienterne). Analysen af tid til hændelse af de vurderede eksacerbationer, baseret på de samlede data, resulterede i en *hazard ratio* (HR) på 0,32 (95 % CI 0,16-0,65; p=0,0010).

Overlevelsesanalyse

I den præ-specificerede samlede analyse af overlevelsesdata fra INPULSIS-studierne var den generelle mortalitet i løbet af 52 uger lavere i nintedanib-gruppen (5,5 %) sammenlignet med placebogruppen (7,8 %). Analysen af tid til død resulterede i en *hazard ratio* (HR) på 0,70 (95 % CI 0,43-1,12; p=0,1399). Resultaterne af alle overlevelsesendepunkter (såsom i-behandlings-mortalitet og respiratorisk mortalitet) viste en konsistent numerisk forskel til fordel for nintedanib.

Tabel 7: Mortalitet (alle årsager) i 52 uger i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og deres samlede data - treated set

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal i risiko	204	309	219	329	423	638
Patienter med hændelser, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Sammenlignet med placebo ¹						
p-værdi ²		0,2880		0,2995		0,1399
<i>Hazard ratio</i> ³		0,63		0,74		0,70
95 % CI		(0,29-1,36)		(0,40-1,35)		(0,43-1,12)

¹ Baseret på data indsamlet op til 372 dage (52 uger + 7 dages margin).
² Baseret på en Log-rank-test.
³ Baseret på en Cox' regressionsmodel.

Langvarig behandling med Ofev hos patienter med IPF (INPULSIS-ON)

Et åbent forlængelsesstudie med Ofev inkluderede 734 patienter med IPF. Patienter, der gennemførte den 52-ugers behandlingsperiode i et INPULSIS-studie fik åben behandling med Ofev i forlængelsesstudiet INPULSIS-ON. Median eksponeringstid for patienter behandlet med Ofev i både INPULSIS- og INPULSIS-ON-studierne var 44,7 måneder (interval 11,9 – 68,3). De eksploratoriske virkningsendepunkter omfattede det årlige fald i FVC i løbet af 192 uger, hvilket var -135,1 (5,8) ml/år hos alle behandlede patienter, og som var i overensstemmelse med det årlige fald i FVC hos patienter i behandling med Ofev i INPULSIS fase III-studierne (-113,6 ml årligt). Bivirkingsprofilen for Ofev i INPULSIS-ON var i overensstemmelse med profilen i INPULSIS fase III-studierne.

Yderligere data fra fase 4 INJOURNEY-studiet med Ofev 150 mg to gange dagligt og tillægsbehandling med pirfenidon

Samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon er undersøgt i et eksploratorisk, åbent, randomiseret studie med nintedanib 150 mg to gange dagligt med tillægsbehandling med pirfenidon (titreret til 801 mg tre gange dagligt) sammenlignet med nintedanib 150 mg to gange dagligt alene hos 105 randomiserede patienter i 12 uger. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter med mave-tarm-bivirkninger fra *baseline* til uge 12. Mave-tarm-bivirkninger var hyppige og på niveau med den fastlagte sikkerhedsprofil for hver komponent. Diarré, kvalme og opkastning var de hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med pirfenidon som tillægsbehandling til nintedanib *versus* nintedanib alene.

Gennemsnitlige (SE) absolutte ændringer fra *baseline* i FVC ved uge 12 var -13,3 (17,4) ml hos patienter i behandling med nintedanib med tillægsbehandling med pirfenidon (N=48), sammenlignet med -40,9 (31,4) ml hos patienter i behandling med nintedanib alene (N=44).

Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) med en progressiv fænotype

Ofevs kliniske virkning er undersøgt hos patienter med andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie (INBUILD). Patienter med IPF blev ekskluderet. Patienter med en klinisk diagnose på kroniske fibroserende ILS blev udvalgt, hvis de havde relevant fibrose (mere end 10 % fibroseforandringer) på HRCT og viste kliniske tegn på progression (defineret som FVC-reduktion ≥ 10 %, FVC-reduktion ≥ 5 % og < 10 % med forværrede symptomer eller forværringer på billeddiagnostik, eller både forværrede symptomer og forværret billeddiagnostik i de 24 måneder før screening). Patienterne skulle have en FVC større end eller lig med 45 % af det forventede, og en DLCO på 30-80 % af det forventede. Patienterne skulle være progressive, på trods af en behandling, som blev fundet relevant i klinisk praksis til den specifikke ILS.

I alt 663 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten Ofev 150 mg to gange dagligt eller matchende placebo i mindst 52 uger. Den mediane Ofev-eksponering i løbet af hele studiet var 17,4 måneder, og den gennemsnitlige Ofev-eksponering i løbet af hele studiet var 15,6 måneder. Randomiseringen blev stratificeret baseret på HRCT-fibrotisk mønster, vurderet ved central aflæsning. 412 patienter med HRCT med *usual interstitial pneumonitis* (UIP)-lignende fibrotisk mønster, og 251 patienter med andre HRCT-fibrotiske mønstre blev randomiseret. Der var 2 co-primære populationer defineret for analyserne i dette studie: alle patienter (den samlede population) og patienter med HRCT med UIP-lignende fibrotisk mønster. Patienter med andre HRCT-fibrotiske mønstre udgjorde den 'komplementære' population.

Det primære endepunkt var det årlige fald i forceret vitalkapacitet (FVC) (i ml) i løbet af 52 uger. De vigtigste sekundære endepunkter var absolut ændring fra *baseline* i *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* (K-BILD) total score ved uge 52, tid til første akutte ILS-eksacerbation eller død i løbet af 52 uger, og tid til død i løbet af 52 uger.

Patienterne havde en gennemsnitlig (standardafvigelse [SD, min.-maks.]) alder på 65,8 (9,8, 27-87) år, og en gennemsnitlig FVC-procent forventet på 69,0 % (15,6, 42-137). De underliggende kliniske ILS-diagnoser repræsenteret i studiet var hypersensitivitetspneumonitis (26,1 %), autoimmune ILS (25,6 %), idiopatisk nonspecifik interstitiel pneumoni (iNSIP) (18,9 %), ikke-klassificerbar idiopatisk interstitiel pneumoni (uIIP) (17,2 %) og andre ILS (12,2 %).

INBUILD-studiet var ikke designet til og havde ikke styrke til at give evidens for en fordel ved nintedanib i specifikke diagnostiske undergrupper. Der blev påvist overensstemmende virkning i undergrupper baseret på ILS-diagnoserne. Erfaringen med nintedanib ved meget sjældne progressive fibroserende ILS er begrænset.

Årligt fald i FVC

Det årlige fald i FVC (i ml) i løbet af 52 uger var signifikant reduceret med 107,0 ml hos patienter, der fik Ofev, sammenlignet med patienter, der fik placebo (tabel 8), hvilket svarer til en relativ behandlingsvirkning på 57,0 %.

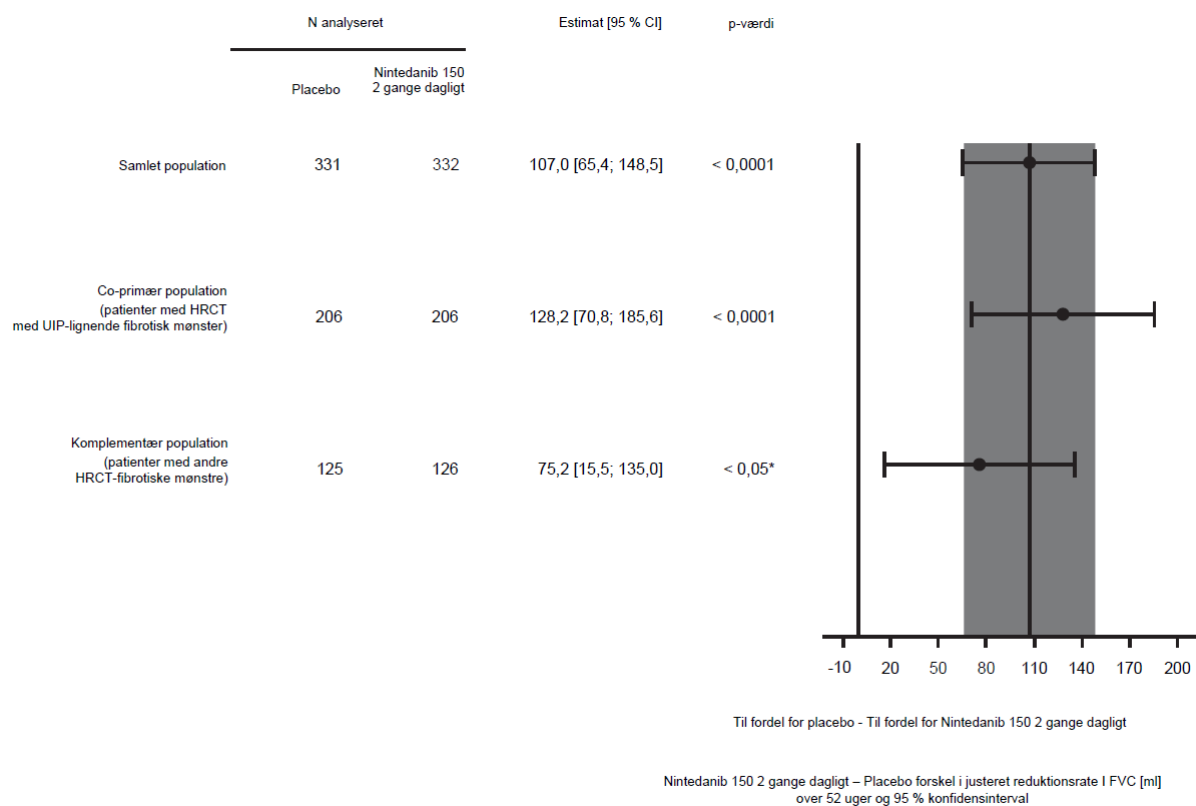
Tabel 8: Årligt fald i FVC (ml) i løbet af 52 uger

	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal analyserede patienter	331	332
Fald i FVC ¹ (SE) over 52 uger	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Sammenlignet med placebo		
Forskel ¹		107,0
95 % CI		(65,4; 148,5)
p-værdi		< 0,0001

¹Baseret på en tilfældig koefficientregression med fikserede kategoriske behandlingsvirkninger, HRCT-mønster, fikserede kontinuerlige virkninger af tid, *baseline* FVC [ml] og omfattende interaktioner fra behandling pr. tid og *baseline* pr. tid

Tilsvarende resultater blev observeret hos den co-primære population af patienter med HRCT med UIP-lignende fibrotisk mønster. Behandlingsvirkningen var konsistent i den komplementære population af patienter med andre HRCT-fibrotiske mønstre (interaktions p-værdi 0,2268) (figur 2).

Figur 2 Forest-plot for det årlige fald i FVC (ml) i løbet af 52 uger i patientpopulationerne

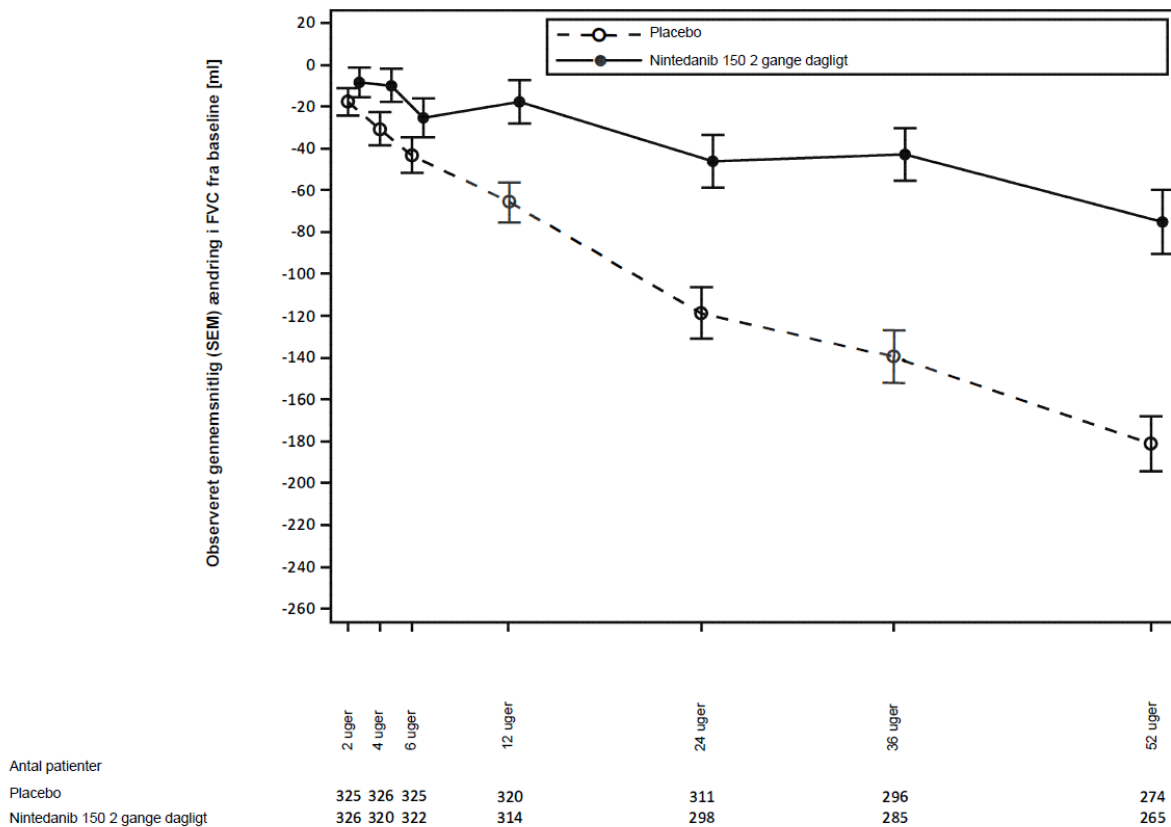


* nominel p-værdi (p=0,014)

Resultaterne for Ofevs virkning til reduktion af det årlige fald i FVC blev bekræftet af alle præspecificerede sensitivitetsanalyser, og der blev observeret konsistente resultater i de præspecificerede undergrupper for virkning: køn, aldersgruppe, race, forventet *baseline* FVC % og oprindelig underliggende klinisk ILS-diagnose.

Figur 3 viser udviklingen i ændring af FVC fra *baseline* over tid i behandlingsgrupperne.

Figur 3 Middelværdi (SEM) for observeret ændring i FVC fra *baseline* (ml) over 52 uger



Desuden blev der observeret en favorabel virkning for Ofev på den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i FVC % forventet ved uge 52. Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til uge 52 i FVC % forventet var lavere i nintedanib-gruppen (-2,62 %) end i placebo-gruppen (-5,86 %). Den justerede gennemsnitlige forskel mellem behandlingsgrupperne var 3,24 (95 % CI: 2,09, 4,40, nominal $p < 0,0001$).

FVC responder-analyse

Andelen af FVC-respondere, defineret som patienter med et relativt fald i FVC % forventet på ikke over 5 %, var højere i Ofev-gruppen, sammenlignet med placebo. Der blev observeret lignende resultater i analyser, der benyttede en tærskelværdi på 10 % (tabel 9).

Tabel 9: Andel FVC-respondere ved 52 uger i INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal analyserede patienter	331	332
5 % tærskelværdi		
Antal (%) FVC-respondere ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Sammenlignet med placebo		
Odds ratio ²		2,01
95 % CI		(1,46; 2,76)
Nominel p-værdi		< 0,0001
10% tærskelværdi		
Antal (%) FVC-respondere ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Sammenlignet med placebo		
Odds ratio ²		1,42
95 % CI		(1,04; 1,94)
Nominel p-værdi		0,0268

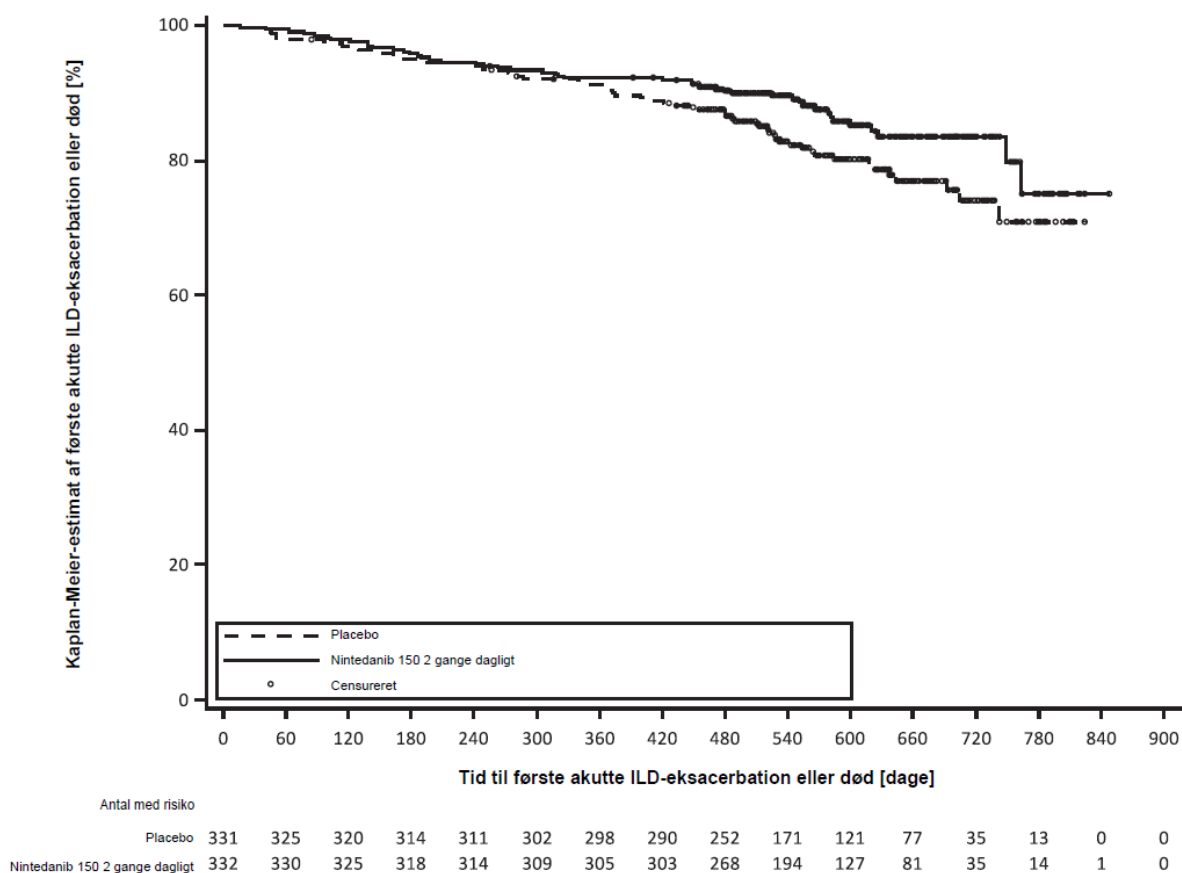
¹Responderpatienter er dem, som ikke har et relativt fald over 5 % eller over 10 % i FVC % forventet, afhængig af tærsklen, og med en FVC-evaluering efter 52 uger (patienter med manglende data ved uge 52 blev ikke anset for at respondere).

²Baseret på en logistisk regressionsmodel med kontinuerlig kovarians *baseline* FVC % forventet og binært kovarians HRCT-mønster

Tid til første akutte ILS-eksacerbation eller død

I løbet af hele studiet var andelen af patienter med mindst én hændelse af første akutte ILS-eksacerbation eller død 13,9 % i Ofev-gruppen, og 19,6 % i placebogruppen. HR var 0,67 (95 % CI: 0,46; 0,98, nominel p=0,0387), hvilket indikerede en 33 % reduktion i risikoen for første akutte ILS-eksacerbation eller død hos patienter, der fik Ofev, sammenlignet med placebo (figur 4).

Figur 4 Kaplan–Meier-graf for tid til første akutte ILS-eksacerbation eller dødsfald i løbet af hele studiet



Overlevelsesanalyse

Risikoen for død var lavere i Ofev-gruppen, sammenlignet med placebogruppen. HR var 0,78 (95 % CI: 0,50; 1,21, nominal p=0,2594), hvilket indikerede en 22 % reduktion i risikoen for død hos patienter, der fik Ofev, sammenlignet med placebo.

Tid til progression (≥ 10 % absolut fald i FVC % forventet) eller død

I INBUILD-studiet var risikoen for progression (≥ 10 % absolut fald i FVC % forventet) eller død reduceret for patienter behandlet med Ofev. Andelen af patienter med en hændelse var 35,2 % i Ofev-gruppen, og 48,3 % i placebogruppen. HR var 0,66 (95 % CI: 0,53; 0,83, p=0,0003), hvilket indikerede en 34 % reduktion i risikoen for progression (≥ 10 % absolut fald i FVC % forventet) eller død hos patienter, der fik Ofev, sammenlignet med placebo.

Livskvalitet

Den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* i K-BILD total score ved uge 52 var -0,79 enheder i placebogruppen, og 0,55 i Ofev-gruppen. Forskellen mellem behandlingsgrupperne var 1,34 (95 % CI: -0,31; 2,98, nominal p=0,1115).

Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i L-PF-symptomerne (lever med lungefibrose (*living with pulmonary fibrosis*, L-PF)) for dyspnø-domænescoren ved uge 52 var 4,28 i Ofev-gruppen, sammenlignet med 7,81 i placebogruppen. Den justerede gennemsnitlige forskel mellem grupperne til fordel for Ofev var -3,53 (95 % CI: -6,14; -0,92, nominal p=0,0081). Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i L-PF-symptomerne for hoste-domænescoren ved uge 52 var -1,84 i Ofev-gruppen, sammenlignet med 4,25 i placebogruppen. Den justerede

gennemsnitlige forskel mellem grupperne til fordel for Ofev var -6,09 (95 % CI: -9,65; -2,53, nominal p=0,0008).

Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS)

Ofevs kliniske virkning er blevet undersøgt hos patienter med SSc-ILS i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie (SENSCIS). Patienterne blev diagnosticeret med SSc-ILS baseret på 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism klassifikationskriterier for SSc og en højopløsnings computertomografi (HRCT)-scanning udført inden for de seneste 12 måneder. I alt 580 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten Ofev 150 mg to gange dagligt eller matchende placebo i mindst 52 uger, hvoraf 576 patienter blev behandlet. Randomiseringen blev stratificeret ved antitopoisomerase-antistofstatus (ATA). Enkelte patienter forblev i den blinde studiebehandling i op til 100 uger (median Ofev-eksponering 15,4 måneder, gennemsnitlig Ofev-eksponering 14,5 måneder).

Det primære endepunkt var det årlige fald i FVC over 52 uger. De væsentligste sekundære endepunkter var den absolutte ændring fra *baseline* i den modificerede Rodnan hudscore (*modified Rodnan Skin Score*, mRSS) ved uge 52 uge og den absolutte ændring fra *baseline* i den samlede score i Saint Georges spørgeskema (*Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) ved uge 52.

I den samlede population var 75,2 % af patienterne kvinder. Gennemsnitsalder (standardafvigelse [SD, min.-maks.]) var 54,0 (12,2; 20-79) år. Samlet havde 51,9 % af patienterne diffus kutan systemisk sklerodermi (SSc) og 48,1 % havde limiteret kutan SSc. Gennemsnitsalderen (SD) fra første konstatering af et ikke-Raynauds-symptom var 3,49 (1,7) år. 49,0 % af patienterne var i stabil behandling med mycophenolat ved *baseline*. Sikkerhedsprofilen hos patienter med eller uden mycophenolat ved *baseline* var sammenlignelig.

Årligt fald i FVC

Det årlige fald i FVC (i ml) over 52 uger var signifikant reduceret med 41,0 ml hos patienter, der fik Ofev, sammenlignet med patienter, der fik placebo (tabel 10), hvilket svarer til en relativ behandlingsvirkning på 43,8 %.

Tabel 10: Årligt fald i FVC (ml) over 52 uger

	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal analyserede patienter	288	287
Fald i FVC ¹ (SE) over 52 uger	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Sammenlignet med placebo		
Forskel ¹		41,0
95 % CI		(2,9; 79,0)
p-værdi		< 0,05

¹Baseret på en tilfældig koefficientregression med fikseret kategorisk virkning af behandling, ATA-status, køn, fikseret kontinuerlig virkning af tid, *baseline* FVC [ml], alder, højde og omfattende interaktioner fra behandling pr. tid og *baseline* pr. tid. Tilfældig virkning var inkluderet for patientspecifik intercept og tid. Intra-patient fejl blev modelleret ved en ustruktureret varians-kovarians-matriks. Inter-individuel variabilitet blev modelleret ved en varians-komponenter varians-kovarians-matriks.

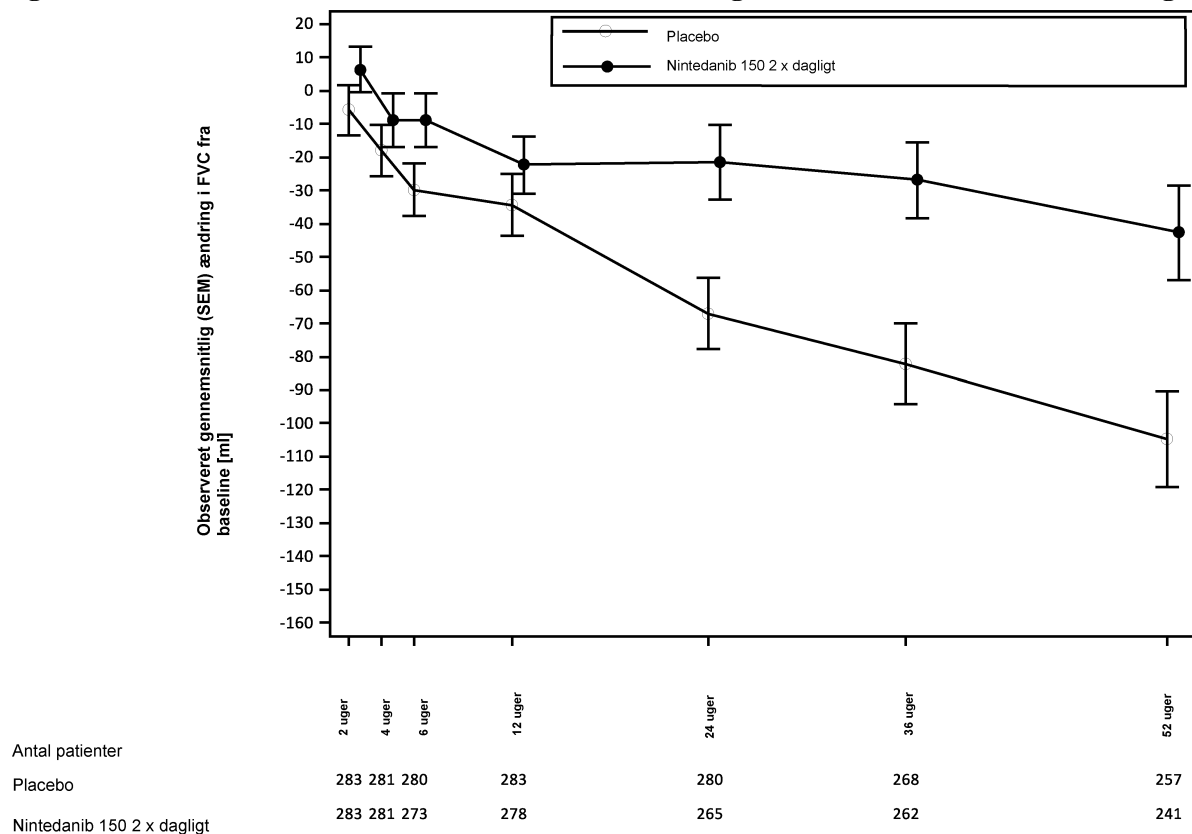
Ofevs virkning i reduktion af det årlige fald i FVC var sammenlignelig i præspecificerede sensitivitetsskemaer, og der blev ikke detekteret nogen heterogenitet i præspecificerede undergrupper (f.eks. pr. alder, køn eller brug af mycophenolat).

Endvidere blev der observeret lignende effekt på andre endepunkter vedrørende lungefunktionen, f.eks. absolut ændring fra *baseline* i FVC i ml i uge 52 (figur 5 og tabel 11) og fald i FVC i % af forventet over 52 uger (tabel 12) hvilket yderligere understøttede Ofevs evne til at nedsætte

progression af SSc-ILS. Desuden havde færre patienter i Ofev-gruppen en absolut FVC-reduktion > 5 % af forventet (20,6 % i Ofev-gruppen vs. 28,5 % i placebogruppen, OR = 0,65, p = 0,0287). Den relative FVC-reduktion i ml > 10 % var sammenlignelig mellem begge grupper (16,7 % i Ofev-gruppen vs. 18,1 % i placebogruppen, OR = 0,91, p = 0,6842). I disse analyser blev manglende FVC-værdier ved 52 uger indført med patientens værste værdi under behandlingen.

En eksplorativ analyse af data fra op til 100 uger (maksimal behandlingsvarighed i SENSICIS) tydede på, at Ofevs evne til at nedsætte progressionen af SSc-ILS varede længere end 52 uger.

Figur 5: Middelværdi (SEM) for observeret ændring i FVC fra baseline (ml) over 52 uger



Tabel 11: Absolut ændring fra baseline i FVC (ml) ved uge 52

	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal analyserede patienter	288	288
Gennemsnit (SD) ved <i>baseline</i>	2.541,0 (815,5)	2.458,5 (735,9)
Gennemsnitlig ¹ (SE) ændring fra <i>baseline</i> ved uge 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Sammenlignet med placebo		
Gennemsnit ¹		46,4
95 % CI		(8,1; 84,7)
p-værdi		< 0,05

¹Baseret på en blandet model for gentagne målinger (*mixed model for repeated measures*, MMRM), med fikseret kategorisk virkning af ATA-status, besøg, behandling pr. besøg-interaktion, *baseline* pr. besøg-interaktion, alder, køn og højde. Besøget var den gentagne måling. Intra-patient fejl blev modelleret ved en ustruktureret varians-kovarians-struktur. Justeret gennemsnit var baseret på alle analyserede patienter i modellen (ikke kun patienter med en *baseline* og måling ved uge 52).

Tabel 12: Årligt fald i FVC (% af forventet) over 52 uger

	Placebo	Ofev 150 mg to gange dagligt
Antal analyserede patienter	288	287
Fald i FVC ¹ (SE) over 52 uger	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Sammenlignet med placebo		
Forskel ¹		1,15
95 % CI		(0,09; 2,21)
p-værdi		< 0,05

¹Baseret på en tilfældig koefficientregression med fikseret kategorisk virkning af behandling, ATA-status, fikseret kontinuerlig virkning af tid, *baseline* FVC [% af forventet] og omfattende interaktioner fra behandling pr. tid og *baseline* pr. tid. Tilfældig virkning var inkluderet for patientspecifik intercept og tid. Intra-patient fejl blev modelleret ved en ustruktureret varians-kovarians-matriks. Inter-individuel variabilitet blev modelleret ved en varians-komponenter varians-kovarians-matriks

Ændring fra baseline i modificeret Rodnan hudscore (mRSS) ved uge 52

Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i mRSS ved uge 52 var sammenlignelig mellem Ofev-gruppen (-2,17 (95 % CI -2,69; -1,65)) og placebogruppen (-1,96 (95 % CI -2,48; -1,45)). Den justerede gennemsnitlige forskel mellem behandlingsgrupperne var -0,21 (95 % CI -0,94; 0,53, p = 0,5785).

Ændring fra baseline i samlet Saint Georges spørgeskema (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRO)-score i uge 52

Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i samlet SGRQ-score i uge 52 var sammenlignelig mellem Ofev-gruppen (0,81 (95 % CI -0,92; 2,55)) og placebogruppen (-0,88 (95 % CI -2,58; 0,82)). Den justerede gennemsnitlige forskel mellem behandlingsgrupperne var 1,69 (95 % CI -0,73; 4,12, p = 0,1711).

Overlevelsesanalyse

Mortalitet i hele studieperioden var sammenlignelig mellem Ofev-gruppen (N=10, 3,5 %) og placebogruppen (N=9, 3,1 %). Analysen af tid til død i hele studieperioden resulterede i en HR på 1,16 (95 % CI 0,47; 2,84, p = 0,7535).

QT-interval

I et specifikt studie med patienter med nyrecellecancer blev QT/QTc-målinger registreret og viste, at hverken orale enkeltdoser på 200 mg nintedanib eller gentagne orale doser på 200 mg nintedanib givet to gange dagligt i 15 dage forlængede QTcF-intervallet.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ofev i alle undergrupper af den pædiatriske population ved IPF (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer af nintedanib blev nået ca. 2-4 timer efter oral administration af en blød gelatinekapsel kort efter et måltid (variationsbredde 0,5-8 timer). Den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 100 mg var 4,69 % (90 % CI: 3,615-6,078) hos raske frivillige. Absorption og biotilgængelighed nedsættes af transporter-effekt og en betydelig førstepassage-metabolisme. Dosisproportionalitet blev vist ved forøgelse af eksponeringen for nintedanib (dosisområde 50-450 mg én gang dagligt og 150-300 mg to gange dagligt). *Steady state* plasmakoncentrationer blev opnået senest inden for en uge efter dosering.

Eksposeringen for nintedanib steg med ca. 20 % efter fødeindtagelse sammenlignet med administration under faste (CI: 95,3-152,5 %), og absorptionen blev forsinket (median t_{max} fastende: 2,00 timer; kort efter et måltid: 3,98 timer).

Fordeling

Nintedanib følger som minimum en bifasisk fordelingskinetik. Efter intravenøs infusion blev der observeret et højt fordelingsvolumen (V_{ss} : 1.050 l; 45,0 % gCV).

In vitro proteinbindingen af nintedanib i humant plasma var høj, med en bundet fraktion på 97,8 %. Serumalbumin anses for det vigtigste bindingsprotein. Nintedanib fordeles fortrinsvis i plasma med et blod/plasma-forhold på 0,869.

Biotransformation

Den dominerende metaboliske reaktion for nintedanib er hydrolytisk spaltning ved hjælp af esteraser, som resulterer i den frie syredel BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronideres efterfølgende til BIBF 1202-glukuronid af uridin 5'-diphosphat-glucuronosyltransferase-enzymet (UGT-enzymet), nærmere bestemt UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 og UGT 1A10.

Biotransformationen af nintedanib omfatter kun i mindre grad CYP-metaboliseringsveje med CYP 3A4 som det dominerende af de involverede enzymer. Den vigtigste CYP-afhængige metabolit kunne ikke måles i plasma hos mennesker i ADME-studiet. *In vitro* kunne CYP-afhængig metabolisme tilskrives ca. 5 % sammenlignet med ca. 25 % ester-spaltning. Nintedanib, BIBF 1202 og BIBF 1202-glukuronid hverken hæmmede eller inducerede CYP-enzymet i prækliniske studier. Lægemiddel-lægemiddel-interaktioner mellem nintedanib og CYP-substrater, CYP-hæmmere eller CYP-induktorer forventes derfor ikke.

Elimination

Den totale plasmaclearance efter intravenøs infusion var høj (CL: 1.390 ml/min; 28,8 % gCV). Urinudskillelsen af uomdannet aktivt stof inden for 48 timer var ca. 0,05 % af dosis (31,5 % gCV) efter oral administration og ca. 1,4 % af dosis (24,2 % gCV) efter intravenøs administration. Den renale clearance var 20 ml/min (32,6 % gCV). Den vigtigste eliminationsvej for lægemiddelrelateret radioaktivitet efter oral administration af [14 C]nintedanib var udskillelse med fæces/galde (93,4 % af dosis; 2,61 % gCV). Bidraget fra renal udskillelse til den totale clearance var lavt (0,649 % af dosis; 26,3 % gCV). Den samlede genfinding ansås for at være fuldstændig (over 90 %) inden for 4 dage efter dosering. Nintedanibs terminale halveringstid var mellem 10 og 15 timer (gCV % ca. 50 %).

Linearitet/non-linearitet

Nintedanibs farmakokinetik kan anses for at være lineær med hensyn til tid (dvs. data for en enkelt dosis kan ekstrapoleres til data for gentagne doser). Akkumuleringen efter gentagne administrationer var 1,04 gange for C_{max} og 1,38 gange for AUC_{τ} . Dalværdier for nintedanib-koncentrationen forblev stabile i mere end et år.

Transport

Nintedanib er et substrat for P-gp. For nintedanibs potentiale for interaktion med denne transportør, se pkt. 4.5. Det er vist, at nintedanib hverken er et substrat for eller en hæmmer af OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eller MRP-2 *in vitro*. Nintedanib var heller ikke et substrat for BCRP. Der blev kun observeret potentiale for svag hæmning af OCT-1, BCRP og P-gp *in vitro*, hvilket anses for at have ringe klinisk relevans. Det samme gælder for nintedanibs rolle som substrat for OCT-1.

Farmakokinetiske populationsanalyser i særlige populationer

Nintedanibs farmakokinetiske egenskaber var de samme hos raske frivillige personer, patienter med IPF, patienter med andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype, patienter med SSC-ILS og patienter med kræft. Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk (PopPK) analyse hos patienter med IPF og småcellet lungekræft (NSCLC) (N=1.191) og beskrivende undersøgelser, blev eksposeringen for nintedanib ikke påvirket af køn (korrigeret for legemsvægt), let og moderat nedsat nyrefunktion (estimeret ved kreatininclearance), alkoholforbrug eller P-gp-genotype. PopPK-analyser indikerede, at alder, legemsvægt og race havde moderate virkninger på

eksponeringen for nintedanib (se nedenfor). På grund af den høje interindividuelle variabilitet i eksponeringen anses disse virkninger ikke for klinisk relevante (se pkt. 4.4).

Alder

Eksponeringen for nintedanib steg lineært med alderen. $AUC_{\tau,ss}$ faldt med 16 % hos en 45-årig patient og blev øget med 13 % hos en 76-årig patient i forhold til en patient med en gennemsnitsalder på 62 år. Analysen omfattede et aldersinterval fra 29 til 85 år; ca. 5 % af populationen var over 75 år. Baseret på en PopPK-model blev der observeret en stigning i nintedanib-eksponeringen på omkring 20 - 25 % hos patienter i alderen ≥ 75 år sammenlignet med patienter under 65 år.

Der er ikke udført studier på den pædiatriske population.

Legemsvægt

Der blev observeret en omvendt korrelation mellem legemsvægt og nintedanib-eksponering. $AUC_{\tau,ss}$ steg med 25 % hos en patient på 50 kg (5 % percentilen) og faldt med 19 % hos en patient på 100 kg (95 % percentilen) i forhold til en patient med en medianvægt på 71,5 kg.

Etnisk oprindelse

Den gennemsnitlige eksponering for nintedanib var 33 - 50 % højere hos kinesiske, taiwanesiske og indiske patienter, og 16 % højere hos japanske patienter, mens den var 16 - 22 % lavere hos koreanere, sammenlignet med kaukasiere (korrigeret for legemsvægt). Data fra sorte individer var meget begrænsede, men i samme størrelsesorden som hos kaukasiere.

Nedsat leverfunktion

I et specifikt fase 1-enkeltdosisstudie I var eksponeringen for nintedanib baseret på C_{max} og AUC 2,2 gange højere hos frivillige med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) end hos raske frivillige (90 %-CI hhv. 1,3-3,7 for C_{max} og 1,2-3,8 for AUC). Hos frivillige med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) var eksponeringen henholdsvis 7,6 gange højere baseret på C_{max} (90 %-CI 4,4-13,2) og 8,7 gange højere (90 %-CI 5,7-13,1) baseret på AUC end hos raske frivillige. Der er ikke udført studier hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C).

Samtidig behandling med pirfenidon

I et målrettet farmakokinetisk studie blev samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon undersøgt hos patienter med IPF. Gruppe 1 fik en enkelt dosis med 150 mg nintedanib før og efter optitrering til 801 mg pirfenidon 3 gange dagligt ved *steady state* (N=20 behandlede patienter). Gruppe 2 fik *steady state*-behandling med 801 mg pirfenidon 3 gange dagligt og havde en farmakokinetisk profilering før og efter mindst 7 dages samtidig behandling med 150 mg nintedanib to gange dagligt (N=17 behandlede patienter). I gruppe 1 var de justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) hhv. 93 % (57 % - 151 %) og 96 % (70 % - 131 %) for C_{max} og AUC_{0-tz} for nintedanib (N=12 for intraindividuel sammenligning). I gruppe 2 var de justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) hhv. 97 % (86 % - 110 %) og 95 % (86 % - 106 %) for $C_{max,ss}$ og $AUC_{\tau,ss}$ for pirfenidon (N=12 for intraindividuel sammenligning). Baseret på disse resultater er der ikke evidens for en relevant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion mellem nintedanib og pirfenidon, når de administreres i kombination (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med bosentan

I et målrettet farmakokinetisk studie blev samtidig behandling af Ofev og bosentan undersøgt hos raske frivillige. Forsøgspersonerne fik en enkelt dosis med 150 mg Ofev før og efter flere doser af 125 mg bosentan to gange dagligt ved *steady state*. De justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) var hhv. 103 % (86 % - 124 %) og 99 % (91 % - 107 %) for C_{max} og AUC_{0-tz} af nintedanib (n=13), hvilket indikerer, at samtidig administration af nintedanib og bosentan ikke ændrede nintedanibs farmakokinetik.

Eksponering/respons-forhold

Eksponering/respons-analyser af patienter med IPF og andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype, indikerede en svag korrelation mellem plasmaeksponeringen af nintedanib og ALAT- og/eller ASAT-forhøjelser. Den reelle administrerede dosis kan være bedre til at forudsige

risikoen for at udvikle diarré uanset intensitet, selv hvis plasmaeksponeringen som risikobestemmende faktor ikke kunne udelukkes (se pkt. 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Toksicitetsstudier med enkeltdoser til rotter og mus tydede på, at nintedanib har et lavt potentiale for akut toksicitet. I toksikologistudier med gentagne doser til rotter var virkningerne (f.eks. fortykkelse af epifyseskiver, læsioner på fortænder) for det meste relaterede til nintedanibs virkningsmekanisme (dvs. VEGFR-2-hæmning). Disse forandringer kendes fra andre VEGFR-2-hæmmere og kan anses for at være klasseeffekter.

Diarré og opkastning ledsaget af nedsat fødeindtagelse og væggtab blev observeret i toksicitetsstudier hos ikke-gnavere.

Der var ingen evidens for forhøjede leverenzymmer hos rotter, hunde eller cynomolgusaber. Let forhøjede leverenzymmer, der ikke skyldtes alvorlige bivirkninger som f.eks. diarré, blev kun observeret hos rhesusaber.

Reproduktionstoksicitet

Hos rotter blev der observeret embryoføtal letalitet og teratogene virkninger ved eksponeringsniveauer, der var lavere end eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 150 mg to gange dagligt (MRHD). Der blev også fundet effekt på udviklingen af det aksiale skelet og af de store arterier ved subterapeutiske eksponeringsniveauer.

Hos kaniner blev der observeret embryoføtal letalitet og teratogene virkninger ved en eksponering, der var ca. 3 gange højere end eksponeringen ved MRHD, men tilsvarende virkninger på den embryoføtale udvikling af det aksiale skelet og hjertet blev registreret allerede ved en eksponering, der var lavere end den ved MRHD på 150 mg to gange dagligt.

Der blev set virkninger på den præ- og postnatale udvikling i et studie af præ- og postnatal udvikling hos rotter ved en eksponering, der var lavere end eksponeringen ved MRHD.

Et studie af fertiliteten hos hanner og tidlig embryonal udvikling indtil implantation hos rotter viste ingen virkninger på reproduktionsorganer eller fertilitet hos hanner.

Hos rotter blev små mængder radioaktivt mærket nintedanib og/eller dets metabolitter udskilt i mælken ($\leq 0,5$ % af den administrerede dosis).

I de 2-årige karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter var der ingen evidens for et karcinogent potentiale af nintedanib.

Genotoksicitetsstudier tydede ikke på, at nintedanib har et mutagent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

triglycerider, mellemkædede

hårdfedt

lecithin (soja) (E322)

Kapselskal

gelatine
glycerol (85 %)
titandioxid (E171)
jernoxid, rød (E172)
jernoxid, gul (E172)

Printblæk

shellac
jernoxid, sort (E172)
propylenglycol (E1520)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ofev 100 mg bløde kapsler

Ofev 100 mg bløde kapsler fås i følgende pakningsstørrelser:

- 30 x 1 bløde kapsler i aluminium/aluminiumsperforerede enkeltdosisblistere
- 60 x 1 bløde kapsler i aluminium/aluminiumsperforerede enkeltdosisblistere

Ofev 150 mg bløde kapsler

Ofev 150 mg bløde kapsler fås i følgende pakningsstørrelser:

- 30 x 1 bløde kapsler i aluminium/aluminiumsperforerede enkeltdosisblistere
- 60 x 1 bløde kapsler i aluminium/aluminiumsperforerede enkeltdosisblistere

Ikke alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Ofev 100 mg bløde kapsler

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg bløde kapsler

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. januar 2015

Dato for seneste fornyelse: 23. september 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

03. december 2020

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Tilskudsstatus: Ej relevant (sygehusmedicin)

Udleveringsgruppe: BEGR

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk