

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ofev 100 mg mjuka kapslar

Ofev 150 mg mjuka kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ofev 100 mg mjuka kapslar

En mjuk kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat)

Hjälpämne med känd effekt

Varje 100 mg mjuk kapsel innehåller 1,2 mg sojalecitin.

Ofev 150 mg mjuka kapslar,

En mjuk kapsel innehåller 150 mg nintedanib (som esilat)

Hjälpämne med känd effekt

Varje 150 mg mjuk kapsel innehåller 1,8 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel

Ofev 100 mg mjuka kapslar

Ofev 100 mg mjuka kapslar är persikofärgade, ogenomskinliga, avlånga mjuka gelatinkapslar (cirka 16 x 6 mm) med Boehringer Ingelheims företagssymbol och "100" tryckt i svart på ena sidan.

Ofev 150 mg mjuka kapslar

Ofev 150 mg mjuka kapslar är bruna, ogenomskinliga, avlånga mjuka gelatinkapslar (cirka 18 x 7 mm) med Boehringer Ingelheims företagssymbol och "150" tryckt i svart på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ofev är avsett för vuxna för behandling av idiopatisk lungfibros (IPF).

Ofev är också avsett för vuxna för behandling av andra kroniska fibrotiserande interstitiella lungsjukdomar (ILD-sjukdomar) med en progressiv fenotyp (se avsnitt 5.1).

Ofev är avsett för vuxna för behandling av systemisk skleros-associerad interstitiell lungsjukdom (SSc-ILD).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomar för vilka Ofev är godkänd.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är 150 mg nintedanib två gånger dagligen administrerat med cirka 12 timmars mellanrum.

Dosen 100 mg två gånger dagligen rekommenderas enbart för patienter som inte tolererar dosen 150 mg två gånger dagligen.

Vid missad dos ska administreringen återupptas i rekommenderad dos vid nästa schemalagda tidpunkt. Vid missad dos ska patienten inte ta någon extra dos. Den rekommenderade maximala dagliga dosen på 300 mg ska inte överskridas.

Dosjusteringar

Utöver symtomatisk behandling i tillämpliga fall, kan biverkningarna av Ofev (se avsnitt 4.4 och 4.8) hanteras genom dosreduktion och tillfällig utsättning tills de specifika biverkningarna har klingat av till en nivå som gör det möjligt att fortsätta behandlingen. Ofevbehandlingen kan återupptas med full dos (150 mg två gånger dagligen för vuxna patienter) eller med lägre dos (100 mg två gånger dagligen för vuxna patienter). Om en vuxen patient inte tolererar 100 mg två gånger dagligen ska behandlingen med Ofev sättas ut.

Om diarré, illamående och/eller kräkningar kvarstår trots lämplig stödjande vård (inklusive antiemetisk behandling) kan dosreduktion eller utsättning av behandling vara nödvändig. Behandlingen kan återupptas med en lägre dos (100 mg två gånger dagligen för vuxna patienter) eller med full dos (150 mg två gånger dagligen för vuxna patienter). Vid ihållande svår diarré, illamående och/eller kräkningar trots symtomatisk behandling ska behandlingen med Ofev avslutas (se avsnitt 4.4).

Om behandlingen avbrutits på grund av förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) $>3 \times$ övre normalgränsen (ULN) kan behandling med Ofev återinsättas när transaminaserna har återgått till utgångsvärdena, med reducerad dos (100 mg två gånger dagligen för vuxna patienter), som sedan kan ökas till full dos (150 mg två gånger dagligen för vuxna patienter) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Särskilda populationer

Äldre patienter (≥ 65 år)

Inga generella skillnader i säkerhet och effekt observerades för äldre patienter. Det behövs ingen dosjustering på förhand för äldre patienter. Patienter 75 år eller äldre kan i högre grad behöva dosreduktion för att klara av biverkningar (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Det behövs ingen justering av startdosen för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerhet, effekt och farmakokinetik för nintedanib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Den rekommenderade dosen till vuxna patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A) är Ofev 100 mg taget två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum. Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A) bör uppehåll eller avslutande av behandlingen övervägas för att hantera biverkningar. Säkerhet och effekt för nintedanib har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion klassificerad som Child Pugh B och C. Behandling med Ofev rekommenderas inte till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B respektive C, se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Nintedanib ska inte användas till barn (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Administreringssätt

Ofev kapslar ska tas oralt. Kapslarna ska tas tillsammans med mat, sväljas hela med vatten och får inte tuggas. Kapseln ska inte öppnas eller krossas (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Överkänslighet mot nintedanib, jordnötter eller soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Magtarmkanalen

Diarré

I de kliniska studierna (se avsnitt 5.1) var diarré den vanligaste gastrointestinala biverkningen som rapporterades (se avsnitt 4.8). Hos de flesta patienter hade biverkningen lindrig till måttlig intensitet och uppträdde inom de första 3 månaderna av behandlingen.

Allvarliga fall av diarré som resulterat i vätskebrist och elektrolytrubbningar har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. Patienterna bör behandlas vid första tecken, med adekvat hydrering och läkemedel mot diarré, t.ex. loperamid, och kan behöva dosreduktion eller uppehåll i behandlingen. Behandlingen med Ofev kan återupptas med reducerad dos eller med full dos (se dosjusteringar under avsnitt 4.2). Vid bestående svår diarré trots symtomatisk behandling ska behandlingen med Ofev sättas ut.

Illamående och kräkningar

Illamående och kräkningar var ofta rapporterade gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.8). Hos de flesta patienter med illamående och kräkningar hade biverkningen lindrig till måttlig intensitet. I kliniska studier ledde illamående till utsättning av Ofev hos upp till 2,1 % av patienterna och kräkningar ledde till utsättning av Ofev hos upp till 1,4 % av patienterna.

Om symtomen kvarstår trots lämplig understödjande behandling (inklusive behandling med antiemetika) kan det krävas dosreduktion eller behandlingsavbrott. Behandlingen kan återupptas med reducerad dos eller med full dos (se dosjusteringar under avsnitt 4.2). Vid ihållande svåra symtom ska behandlingen med Ofev sättas ut.

Leverfunktion

Säkerhet och effekt för Ofev har inte studerats hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B respektive C). Därför rekommenderas inte behandling med Ofev till dessa

patienter (se avsnitt 4.2). Baserat på ökad exponering kan risken för biverkningar bli förhöjd hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A). Vuxna patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A) skall behandlas med en lägre dos Ofev (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Fall av läkemedelsinducerad leverskada har observerats vid behandling med nintedanib, inklusive allvarlig leverskada med dödlig utgång. Majoriteten av fallen med leverpåverkan uppstår inom de första tre månadernas behandling. Nivåerna av levertransaminaser och bilirubin bör därför undersökas innan behandling med Ofev påbörjas och under den första månaden av behandling med Ofev. Patienter bör sedan övervakas med regelbundna mellanrum under de efterföljande två månadernas behandling och periodvis därefter (t.ex. vid varje patientbesök) eller när detta är kliniskt motiverat.

Stegringar av leverenzymerna (ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatase (ALP) i blodet, gamma-glutamyltransferas [GGT], se avsnitt 4.8) och bilirubin var i allmänhet reversibla efter dossänkning eller behandlingsavbrott i huvuddelen av fallen. Om transaminasstegringar (av ASAT eller ALAT) > 3x ULN uppmäts, rekommenderas dosreduktion eller avbrott i behandlingen med Ofev och noggrann uppföljning av patienten. När transaminaserna har återgått till utgångsvärdena, kan behandling med Ofev åter sättas in i full dos eller i reducerad dos som därefter kan ökas till full dos (se dosjusteringar under avsnitt 4.2). Om några förhöjda levervärden är förenade med kliniska tecken eller symtom på leverskada, t.ex. ikterus, ska behandlingen med Ofev sättas ut permanent. Alternativa orsaker till leverenzymstegringarna bör undersökas.

Vuxna patienter med låg kroppsvikt (< 65 kg), asiatiska och kvinnliga patienter har en högre risk för förhöjda leverenzymerna. Nintedanibexponeringen ökade linjärt med patientålder, vilket också kan leda till en högre risk att utveckla förhöjda leverenzymerna (se avsnitt 5.2). Noggrann monitorering rekommenderas för patienter med dessa riskfaktorer.

Njurfunktion

Fall av nedsatt njurfunktion/njursvikt, även med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av nintedanib (se avsnitt 4.8).

Patienter ska monitoreras under behandling med nintedanib, med särskild uppmärksamhet på patienter med riskfaktorer för nedsatt njurfunktion/njursvikt. I händelse av nedsatt njurfunktion/njursvikt ska justering av behandling övervägas (se dosjusteringar under avsnitt 4.2).

Blödning

Hämning av receptorn för vascular endothelial growth factor (VEGFR) kan vara förenad med en ökad risk för blödning.

Patienter med känd blödningsrisk, inklusive patienter med ärftlig benägenhet för blödning eller patienter som stod på full dos av antikoagulantia, ingick inte i de kliniska studierna. Lätt- och allvarliga blödningshändelser, varav vissa var dödliga, har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden (inkluderande patienter med eller utan behandling med blodförtunnande medel eller andra läkemedel som kan orsaka blödning). Därför ska dessa patienter endast behandlas med Ofev om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken.

Arteriella tromboemboliska händelser

Patienter som nyligen hade haft hjärtinfarkt eller stroke exkluderades från de kliniska studierna. I de kliniska studierna på vuxna patienter rapporterades arteriella tromboemboliska händelser mindre ofta (Ofev 2,5 % jämfört med placebo 0,7 % i INPULSIS; Ofev 0,9 % jämfört med placebo 0,9 % i INBUILD; Ofev 0,7 % jämfört med placebo 0,7 % i SENSICIS). I INPULSIS-studierna var det en större andel av patienterna som fick hjärtinfarkt i Ofev-gruppen (1,6 %) jämfört med placebogruppen (0,5 %) även om biverkningarna som återspeglade ischemisk hjärtsjukdom var balanserade mellan Ofev- och placebogrupperna. I

INBUILD-studien observerades hjärtinfarkt med låg frekvens: Ofev 0,9 % jämfört med placebo 0,9 %. I SENSIS-studien observerades hjärtinfarkt med låg frekvens i placebogrupperna (0,7 %) och observerades inte i Ofev-gruppen.

Iaktta försiktighet vid behandling av patienter med en förhöjd kardiovaskulär risk, inklusive känd kranskärlssjukdom. Behandlingsuppehåll bör övervägas hos patienter som utvecklar tecken eller symtom på akut myokardiskemi.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan Ofev sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Venös tromboembolism

I de kliniska studierna observerades ingen förhöjd risk för venös tromboembolism hos nintedanib-behandlade patienter. På grund av verkningsmekanismen för nintedanib kan patienterna ha en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Gastrointestinala perforationer och ischemisk kolit

I de kliniska studierna på vuxna patienter var frekvensen av patienter med perforation upp till 0,3 % i båda behandlingsgrupperna. På grund av verkningsmekanismen för nintedanib kan patienterna ha en ökad risk för gastrointestinala perforationer. Fall av gastrointestinal perforation och fall av ischemisk kolit, varav vissa var dödliga, har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. Särskild försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter som tidigare genomgått bukkirurgi, haft magsår, divertikulär sjukdom eller som samtidigt får kortikosteroider eller NSAID-preparat. Ofev bör sättas in som tidigast 4 veckor efter en bukoperation. Behandlingen med Ofev ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation eller ischemisk kolit. I undantagsfall kan Ofev återinsättas efter att den ischemiska koliten försvunnit helt och efter noggrann bedömning av patientens tillstånd och andra riskfaktorer.

Nefrotisk proteinuri och trombotisk mikroangiopati

Mycket få fall av nefrotisk proteinuri med eller utan nedsatt njurfunktion har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. I enskilda fall överensstämde histologiska fynd med glomerulär mikroangiopati med eller utan renala trombosor. Reversering av symtomen har observerats efter utsättning av Ofev, i vissa fall med kvarstående proteinuri. Behandlingsavbrott ska övervägas hos patienter som utvecklar tecken eller symtom på nefrotiskt syndrom.

VEGF-hämmare har associerats med trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive mycket få fallrapporter för nintedanib. Om laboratorie- eller kliniska fynd förknippade med TMA uppkommer hos en patient som får nintedanib ska behandlingen med nintedanib sättas ut och en noggrann bedömning av TMA genomföras.

Hypertoni

Administrering av Ofev kan höja blodtrycket. Det systemiska blodtrycket ska mätas regelbundet och när detta är kliniskt indicerat.

Lunghypertoni

Data om användning av Ofev hos patienter med lunghypertoni är begränsade.

Patienter med signifikant lunghypertoni (hjärtindex ≤ 2 l/min/m², eller parenteral epoprostenol/treprostinil, eller signifikant högerkammarsvikt) exkluderades från INBUILD- och SENSIS-studierna. Ofev ska inte användas hos patienter med svår lunghypertoni. Noggrann övervakning av patienter med mild till måttlig lunghypertoni rekommenderas.

Sårläkningskomplikationer

Ingen ökad frekvens av försämrad sårläkning observerades i de kliniska studierna. Baserat på verkningsmekanismen kan nintedanib eventuellt försämma sårläkning. Inga särskilda studier som undersöker effekten av nintedanib på sårläkning har utförts. Behandling med Ofev bör därför endast påbörjas eller – i händelse av ett perioperativt uppehåll – återupptas baserat på en klinisk bedömning av adekvat sårläkning.

Samtidig behandling med pirfenidon

Samtidig behandling med nintedanib och pirfenidon tillägnades en farmakokinetisk studie av patienter med IPF. Baserat på dessa resultat finns inga belägg för någon relevant farmakokinetisk läkemedelsinteraktion mellan nintedanib och pirfenidon vid samtidig användning (se avsnitt 5.2). Med tanke på de likartade säkerhetsprofilerna för de båda läkemedlen kan additiva biverkningar förväntas, inklusive gastrointestinala biverkningar och leverbiverkningar. Nyttariskbalansen för samtidig behandling med pirfenidon har inte fastställts.

Inverkan på QT-intervallet

Inga tecken på förlängd QT-tid kunde observeras för nintedanib vid den kliniska prövningen (avsnitt 5.1). Eftersom det är känt att andra tyrosinkinashämmare påverkar QT-intervallet, bör man vara försiktig vid administrering av nintedanib till patienter som kan utveckla en förlängd QT-tid.

Allergisk reaktion

Det är känt att sojaprodukter i föda kan orsaka allergiska reaktioner inklusive svår anafylaxi hos personer med sojaallergi. Patienter med känd allergi mot jordnötsprotein löper en förhöjd risk för svåra reaktioner mot sojapreparat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

P-glykoprotein (P-gp)

Nintedanib är ett substrat för P-gp (se avsnitt 5.2). Samtidig behandling med den potenta P-gp-hämmaren ketokonazol ökade exponeringen för nintedanib 1,61 gånger baserat på AUC respektive 1,83 gånger baserat på C_{max} i en särskild studie av interaktioner med andra läkemedel. I en studie av läkemedelsinteraktioner med den potenta P-gp-induceraren rifampicin minskade exponeringen för nintedanib till 50,3 % baserat på AUC respektive till 60,3 % baserat på C_{max} vid samtidig administrering med rifampicin jämfört med administrering av enbart nintedanib. Om potenta P-gp-hämmare (t.ex. ketokonazol, erytromycin eller cyklosporin) administreras samtidigt med Ofev kan de öka exponeringen för nintedanib. I så fall bör patienternas tolerabilitet för nintedanib följas upp noggrant. Hanteringen av biverkningar kan kräva uppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen med Ofev (se avsnitt 4.2).

Potentia P-gp-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört) kan minska exponeringen för nintedanib. Val av annat samtidigt läkemedel, med ingen eller minimal potential som P-gp-inducerare bör övervägas.

Cytokrom (CYP)-enzymer

Endast en mindre del av metaboliseringen av nintedanib utgjordes av CYP-reaktionsvägar. Nintedanib och dess metaboliter, den fria syramolekylen BIBF 1202 och dess glukuronid BIBF 1202-glukuronid, varken hämmade eller inducerade CYP-enzymer i prekliniska studier (se avsnitt 5.2). Sannolikheten för läkemedelsinteraktioner med nintedanib baserade på CYP-metabolisering anses därför vara låg.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Samtidig administrering av nintedanib och orala hormonella preventivmedel påverkade inte farmakokinetik en för orala hormonella preventivmedel i någon relevant utsträckning (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering av nintedanib och bosentan påverkade inte farmakokinetiken för nintedanib (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel

Nintedanib kan orsaka fosterskador hos människa (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika att bli gravida under tiden de behandlas med Ofev och att använda mycket effektiva preventivmetoder vid behandlingsstart, under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen av Ofev. Nintedanib har inte någon relevant påverkan på plasmaexponeringen av etinylöstradiol och levonorgestrel (se avsnitt 5.2). Effekten av orala hormonella preventivmedel kan minska vid kräkning och/eller diarré eller andra tillstånd då absorptionen kan vara påverkad. Kvinnor som tar orala hormonella preventivmedel och upplever dessa tillstånd ska rådats att använda en alternativ mycket effektiv preventivmetod.

Graviditet

Det finns ingen information från användningen av Ofev i gravida kvinnor, men prekliniska djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter för den aktiva substansen (se avsnitt 5.3). Eftersom nintedanib kan orsaka fosterskador även hos människor, får det inte användas under graviditet (se avsnitt 4.3) och graviditetstest måste göras före behandling med Ofev och under behandling efter behov.

Kvinnliga patienter bör uppmanas att kontakta läkare eller apotekspersonal om de blir gravida under behandlingen med Ofev.

Om patienten blir gravid under behandling med Ofev, måste behandlingen avbrytas och hon ska upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det finns ingen information om huruvida nintedanib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Prekliniska studier har visat att små mängder av nintedanib och dess metaboliter ($\leq 0,5$ % av den administrerade dosen) utsöndrades i mjölk hos digivande råttor. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Ofev.

Fertilitet

Baserat på prekliniska undersökningar finns det inga belägg för någon nedsättning av manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Från subkroniska och kroniska toxicitetsstudier finns det inga tecken på att den honliga fertiliteten hos råttor försämras vid en systemisk exponeringsnivå jämförbar med den vid den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på 150 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ofev har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör rekommenderas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner under behandlingen med Ofev.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar och efter att produkten introducerats på marknaden var de vanligaste rapporterade biverkningarna förenade med användning av nintedanib; diarré, illamående och kräkningar, buksmärta, minskad aptit, viktninskning och förhöjda leverenzymmer.

För hantering av utvalda biverkningar, se avsnitt 4.4.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Tabell 1 nedan sammanfattar biverkningarna ordnade efter organsystemklass enligt MedDRA och enligt följande konvention om frekvenskategori:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Sammanfattning av biverkningar ordnade efter frekvenskategori

Frekvens			
Organsystemklass rekommenderad term	Idiopatisk lungfibros	Andra kroniska fibrotiserande ILD-sjukdomar med en progressiv fenotyp	Systemisk skleros-associerad interstitiell lungsjukdom
Blodet och lymfsystemet			
Trombocytopeni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition			
Viktnedgång	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Minskad aptit	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Vätskebrist	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hjärtat			
Hjärtinfarkt	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodkärl			
Blödning (se avsnitt 4.4)	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypertoni	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Aneurysmer och arteriella dissektioner	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen			
Diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Buksmärta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kräkningar	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Kolit	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Lever och gallvägar			
Läkemedelsinducerad leverskada	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt alaninaminotransf eras (ALAT)	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
	Vanliga	Vanliga	Vanliga

Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)			
Förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT)	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Förhöjt alkaliskt fosfatase (ALP) i blodet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hud och subkutan vävnad			
Utslag	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Alopeci	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar			
Njursvikt (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga
Proteinuri	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet			
Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Diarré

I kliniska prövningar (se avsnitt 5.1) var diarré den vanligaste biverkningen som rapporterades för magtarmkanalen. Hos de flesta patienter var händelsen av lindrig till måttlig intensitet. Mer än två tredjedelar av patienterna som fick diarré rapporterade att den debuterade redan under de tre första månaderna av behandlingen. Hos de flesta patienterna hanterades biverkningen genom anti-diarrébehandling, dosreduktion eller behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4). En översikt över rapporterade diarréhändelser i de kliniska prövningarna listas i tabell 2:

Tabell 2: Diarré i kliniska prövningar under 52 veckor

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarré	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Svår diarré	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarré som ledde till dosreduktion av Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarré som ledde till utsättning av Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Förhöjda leverenzzymer

I INPULSIS-studierna rapporterades förhöjda leverenzzymer (se avsnitt 4.4) hos 13,6 % jämfört med 2,6 % av de patienter som behandlats med Ofev respektive placebo. I INBUILD-studien rapporterades förhöjda leverenzzymer hos 22,6 % jämfört med 5,7 % av de patienter som behandlats med Ofev respektive placebo. I SENSCIS-studien rapporterades förhöjda leverenzzymer hos 13,2 % jämfört med 3,1 % av patienter behandlade med Ofev respektive placebo. Höjningarna av leverenzymerna var reversibla och inte förenade

med kliniskt manifest leversjukdom. För ytterligare information om särskilda patientgrupper, rekommenderade åtgärder och dosjusteringar i händelse av diarré och förhöjda leverenzymmer, se även avsnitt 4.4 respektive 4.2.

Blödning

I kliniska studier var frekvensen av patienter som upplevde blödning något högre hos patienter behandlade med Ofev, eller jämförbar mellan behandlingsgrupperna (Ofev 10,3 % jämfört med placebo 7,8 % i INPULSIS; Ofev 11,1 % jämfört med placebo 12,7 % i INBUILD; Ofev 11,1 % jämfört med placebo 8,3 % i SENCIS). Icke allvarlig näsblödning var den vanligaste rapporterade blödningshändelsen. Allvarliga blödningshändelser uppstod med låg frekvens i de två behandlingsgrupperna (Ofev 1,3 % jämfört med placebo 1,4 % i INPULSIS; Ofev 0,9 % jämfört med placebo 1,5 % i INBUILD; Ofev 1,4 % jämfört med placebo 0,7 % i SENCIS). Blödningshändelser efter marknadsintroduktion inkluderar men är inte begränsade till magtarmkanalen, andningsvägar och centrala nervsystemet, med blödning i magtarmkanalen som den vanligaste (se avsnitt 4.4).

Proteinuri

I kliniska studier var frekvensen av patienter som upplevde proteinuri låg och jämförbar mellan behandlingsgrupperna (Ofev 0,8 % jämfört med placebo 0,5 % i INPULSIS; Ofev 1,5 % jämfört med placebo 1,8 % i INBUILD; Ofev 1,0 % jämfört med placebo 0,0 % i SENCIS). Nefrotiskt syndrom har inte rapporterats i kliniska prövningar. Mycket få fall av nefrotisk proteinuri med eller utan nedsatt njurfunktion har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. I enskilda fall överensstämde histologiska fynd med glomerulär mikroangiopati med eller utan renala trombosor. Reversering av symtomen har observerats efter utsättning av Ofev, i vissa fall med kvarstående proteinuri. Behandlingsavbrott ska övervägas hos patienter som utvecklar tecken eller symptom på nefrotiskt syndrom (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns begränsade säkerhetsdata för nintedanib hos pediatriska patienter.

Totalt 39 patienter i åldern 6 till 17 år behandlades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med en varaktighet på 24 veckor, följt av en öppen behandling med nintedanib med varierande varaktighet (se avsnitt 5.1). I överensstämmelse med den säkerhetsprofil som setts hos vuxna patienter med IPF, andra kroniska fibrotiserande ILD-sjukdomar med progressiv fenotyp och SSc-ILD, var de mest frekvent rapporterade biverkningarna av nintedanib under den placebokontrollerade perioden diarré (38,5 %), kräkningar (26,9 %), illamående (19,2 %), buksmärta (19,2 %) och huvudvärk (11,5 %).

Under den placebokontrollerade perioden med nintedanib rapporterades lever- och gallvägspåverkan i form av leverskada (3,8 %) och förhöjda värden på leverfunktionstester (3,8 %). På grund av begränsade data är det osäkert om risken för läkemedelsinducerad leverskada hos barn liknar den hos vuxna (se avsnitt 4.4).

Baserat på prekliniska fynd övervakades bentillväxt, längdutveckling och tandutveckling i den pediatriska kliniska studien som potentiella risker (se avsnitt 5.3). Eventuell påverkan på längdtillväxt och tandutveckling är okänd (se avsnitt 5.1).

Det finns inga långsiktiga säkerhetsdata för pediatriska patienter tillgängliga. Det råder osäkerheter om eventuell påverkan på längdtillväxt, tandutveckling, pubertet samt risken för leverskada.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot eller behandling mot överdosering av Ofev. Två patienter i onkologiprogrammet fick en överdos på maximalt 600 mg två gånger dagligen under upp till åtta dagar. De observerade biverkningarna var i linje med den kända säkerhetsprofilen för nintedanib, d.v.s. förhöjda leverenzymerna och gastrointestinala symtom. Båda patienterna återhämtade sig från dessa biverkningar. I INPULSIS-studierna exponerades en patient oavsiktligt för en dos på 600 mg dagligen i totalt 21 dagar. En icke allvarlig biverkning (nasofaryngit) uppträdde och klingade av under perioden med korrekt dosering, utan att några andra rapporterade biverkningar uppkom. I händelse av överdosering ska behandlingen avbrytas och allmänna understödande åtgärder sättas in efter behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE09

Verkningsmekanism

Nintedanib är en småmolekylär hämmare av tyrosinkinaser, inklusive receptorer för platelet-derived growth factor (PDGFR) α och β , receptorer för fibroblast growth factor (FGFR) 1-3 och VEGFR 1-3. Dessutom hämmar nintedanib kinaserna Lck (lymfocyt-specifikt tyrosinproteinkinasa), Lyn (tyrosinproteinkinasa Lyn), Src (proto-onkogent tyrosinproteinkinasa Src) och CSF1R (kolonistimulerande faktor 1-receptor)-kinaser. Nintedanib binder kompetitivt till bindningsfickan för adenosintrifosfat (ATP) hos dessa kinaser och blockerar de intracellulära signalkaskaderna, vilka har visats vara involverade i patogenesen av fibrotisk vävnadsremodellering vid interstitiella lungsjukdomar.

Farmakodynamisk effekt

I *in vitro*-studier där humana celler användes har nintedanib visats hämma processer som antas vara involverade vid initiering av den fibrotiska patogenesen, frisättningen av profibrotiska mediatorer från monocyter i perifert blod och makrofag polarisering till alternativt aktiverade makrofager. Nintedanib har visats hämma fundamentala processer vid organfibros, proliferation och migration av fibroblaster och transformation till den aktiva myofibroblastfenotypen samt utsöndring av extracellulär matrix. I djurstudier med multipla modeller av IPF, SSC/SSc-ILD, reumatoid artrit (RA)-associerad ILD och annan organfibros har nintedanib visat antiinflammatoriska effekter och antifibrotiska effekter i lungorna, huden, hjärtat, njurarna och levern. Nintedanib utövade också vaskulär aktivitet. Det reducerade dermal mikrovaskulär endotelcellsapoptos och förminskade pulmonell vaskulär remodellering genom att reducera cellproliferationen i glatt vaskulär muskulatur, lungkärlväggarnas tjocklek och antalet ockluderade lungkärl.

Klinisk effekt och säkerhet

Idiopatisk lungfibros (IPF)

Den kliniska effekten av nintedanib har studerats på patienter med IPF i två fas III, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med identisk utformning (INPULSIS-1 (1199.32) och INPULSIS-2 (1199.34)). Patienter med ett utgångsvärde för FVC < 50 % av beräknat normalvärde eller diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO, korrigerat för hemoglobin) < 30 % av beräknat normalvärde uteslöts från studierna. Patienterna randomiserades i ett förhållande 3:2 till behandling med Ofev 150 mg eller placebo två gånger dagligen i 52 veckor.

Primärt effektmått var den årliga minskningstakten av forcerad vitalkapacitet (FVC). De viktigaste sekundära effektmåtten var förändring från utgångsläge av totalpoängen på Saint Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) efter 52 veckor och tid till första akuta IPF-exacerbation.

Årlig minskningstakt av FVC

Den årliga minskningstakten av FVC (i ml) var signifikant sänkt hos patienter som fick nintedanib jämfört med patienter som fick placebo. Behandlingseffekten var överensstämmande i båda studierna. Se tabell 3 för enskilda och poolade studieresultat.

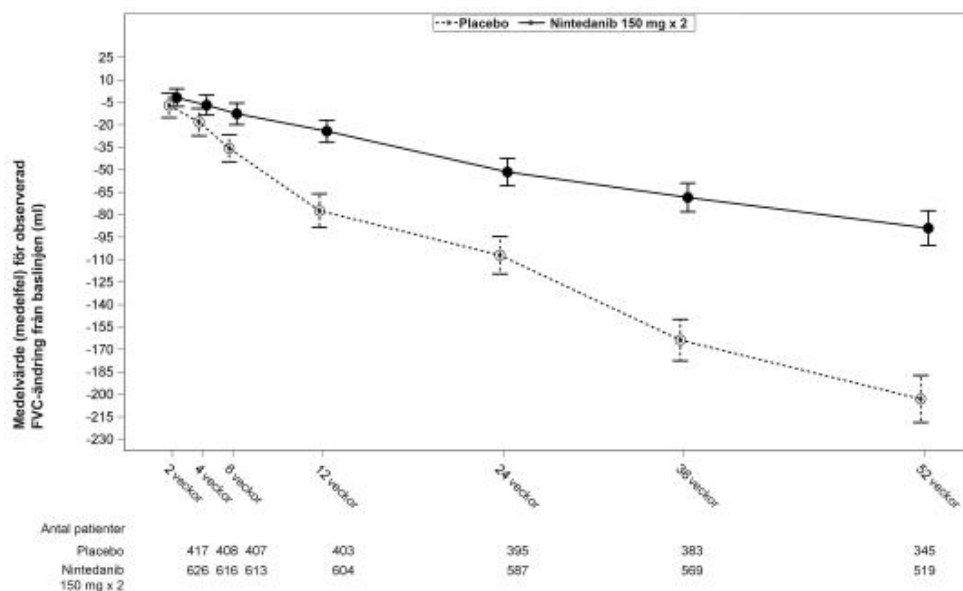
Tabell 3: Årlig minskningstakt av FVC (ml) i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 och INPULSIS-2, poolade	
	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen
Antal analyserade patienter	204	309	219	329	423	638
Minskningstakt ¹ (SE) över 52 veckor	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Jämförelse gentemot placebo						
Skillnad ¹		125,3		93,7		109,9
95 % KI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p-värde		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Uppskattad baserat på en regressionsmodell med slumpkoefficient. KI: konfidensintervall						

I en sensitivitetsanalys, som byggde på antagandet att för patienter som saknade data för vecka 52 var FVC-minskningen från det senast observerade värdet samma som för alla placebopatienter, var den justerade skillnaden i den årliga minskningstakten mellan nintedanib och placebo 113,9 ml/år (95 % KI 69,2, 158,5) i INPULSIS-1 och 83,3 ml/år (95 % KI 37,6, 129,0) i INPULSIS-2.

Se figur 1 för utvecklingen av förändringen från utgångsläge över tid i de båda behandlingsgrupperna, baserat på den poolade analysen av studierna INPULSIS-1 och INPULSIS-2.

Figur 1: Medelvärde (SEM) för observerad FVC-förändring från utgångsläge (ml) över tid, poolade data från studierna INPULSIS-1 och INPULSIS-2



FVC-responderanalys

I båda INPULSIS-studierna var andelen FVC-responders, definierade såsom patienter med en absolut minskning av förväntad FVC% som inte låg över 5 % (en tröskel som indikerar ökande mortalitetsrisk i IPF), signifikant högre i nintedanibgruppen jämfört med placebo. Liknande resultat observerades i analyser med användning av ett konservativt tröskelvärde på 10 %. Se tabell 4 för enskilda och poolade studieresultat.

Tabell 4: Andel FVC-responders efter 52 veckor i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 och INPULSIS-2, poolade	
	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen
Antal analyserade patienter	204	309	219	329	423	638
5 % tröskel						
Antal (%) FVC-responder ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Jämförelse gentemot placebo						
Oddsquot		1,85		1,79		1,84
95 % KI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p-värde ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % tröskel						
Antal (%) FVC-responders ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 och INPULSIS-2, poolade	
Jämförelse gentemot placebo						
Oddskvot		1,91		1,29		1,58
95 % KI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-värde ²		0,0007		0,1833		0,0007
¹ Responderpatienter är de som inte hade en absolut minskning över 5 % eller större än 10 % av förutsagd FVC%, beroende på tröskel och med en FVC-utvärdering efter 52 veckor.						
² Baserat på en logistisk regression.						

Tid till progress (≥ 10 procentenheters minskning i förväntad FVC % eller dödsfall)

I båda INPULSIS-studierna var risken för progress statistiskt signifikant minskad för patienter som behandlades med nintedanib jämfört med placebo. I den poolade analysen var riskkvoten 0,60, vilket tyder på en 40-procentig minskad risk för progress hos patienter behandlade med nintedanib jämfört med placebo.

Tabell 5: Frekvens patienter med ≥ 10 procentenheters minskning i förväntad FVC % eller dödsfall över 52 veckor och tid till progress i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 och INPULSIS-2, poolade	
	Placebo	Ofev 150 mg två gångar dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gångar dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gångar dagligen
Antal som löper risk	204	309	219	329	423	638
Patienter med händelser, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Jämförelse gentemot placebo ¹						
p-värde ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riskkvot ³		0,53		0,67		0,60
95 % KI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)
¹ Baserat på data insamlade fram till dag 372 (52 veckor + 7 dagars marginal).						
² Baserat på ett log-rank-test.						
³ Baserat på en Cox-regressionsmodell.						

Förändring från utgångsläge av totalpoäng på SGRQ i vecka 52

I den poolade analysen av INPULSIS-studierna var utgångsläge av totalpoäng på SGRQ 39,51 i nintedanibgruppen och 39,58 i placebogrupper. Den beräknade medelförändringen från utgångsläge till vecka 52 av totalpoängen på SGRQ mindre i nintedanibgruppen (3,53) än i placebogrupper (4,96), med en

skillnad mellan behandlingsgrupperna på -1,43 (95 % KI: -3,09; 0,23; p=0,0923). Sammantaget är effekten av nintedanib på hälsorelaterad livskvalitet mätt såsom totalpoäng på SGRQ blygsam vilket tyder på en mindre försämring jämfört med placebo.

Tid till första akuta IPF-exacerbation

I den poolade analysen av INPULSIS-studierna observerades en numeriskt lägre risk för första akuta exacerbation hos patienter som fick nintedanib jämfört med placebo. Se tabell 6 för enskilda och poolade studieresultat.

Tabell 6: Frekvens patienter med akuta IPF-exacerbationer över 52 veckor och tid till första exacerbation; analys baserad på prövarrapporterade händelser i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 och INPULSIS-2, poolade	
	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen
Antal som löper risk	204	309	219	329	423	638
Patienter med händelser, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Jämförelse gentemot placebo ¹						
p-värde ²		0,6728		0,0050		0,0823
Risikkvot ³		1,15		0,38		0,64
95 % KI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
¹ Baserat på data insamlade fram till dag 372 (52 veckor + 7 dagars marginal). ² Baserat på ett log-rank-test. ³ Baserat på en Cox-regressionsmodell.						

I en förspecifierad sensitivitetsanalys var frekvensen av patienter med minst en sådan bedömd exacerbation som inträffade inom 52 veckor lägre i nintedanibgruppen (1,9 % av patienterna) än i placebogruppen (5,7 % av patienterna). Tid till händelse-analys av dessa exacerbationshändelser gav, baserat på poolade data, en risikkvot (HR) på 0,32 (95 % KI 0,16; 0,65; p=0,0010).

Överlevnadsanalys

I den fördefinierade poolade analysen av överlevnadsdata från INPULSIS-studierna var den totala mortalitet en över 52 veckor lägre i nintedanibgruppen (5,5 %) jämfört med placebogruppen (7,8 %). Analysen av tid till död gav en HR på 0,70 (95 % KI 0,43; 1,12; p=0,1399). Resultaten för alla effektmått för överlevnad (till exempel mortalitet under behandling och respiratorisk mortalitet) visade en konsekvent numerisk skillnad till nintedanibs fördel.

Tabell 7: Mortalitet oavsett orsak över 52 veckor i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 och INPULSIS-2, poolade	
	Placebo	Ofev 150 mg två gångar dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gångar dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gångar dagligen
Antal som löper risk	204	309	219	329	423	638
Patienter med händelser, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Jämförelse gentemot placebo ¹						
p-värde ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riskkvot ³		0,63		0,74		0,70
95 % KI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
¹ Baserat på data insamlade fram till dag 372 (52 veckor + 7 dagars marginal). ² Baserat på ett log-rank-test. ³ Baserat på en Cox-regressionsmodell.						

Långtidsbehandling med Ofev hos patienter med IPF (INPULSIS-ON)

En öppen förlängningsstudie med Ofev inkluderade 734 patienter med IPF. Patienter som slutförde behandlingsperioden på 52 veckor i en INPULSIS-studie fick öppen behandling med Ofev i förlängningsstudien INPULSIS-ON. Mediantid för exponering för patienter behandlade med Ofev i både INPULSIS- och INPULSIS-ON-studien var 44,7 månader (intervall 11,9-68,3). Explorativa effektmått inkluderade den årliga minskningstakten av FVC under 192 veckor. Den var -135,1 (5,8) ml/år hos alla behandlade patienter och överensstämde med den årliga minskningstakten av FVC hos patienter behandlade med Ofev i INPULSIS-studierna i fas III (-113,6 ml per år). Biverkningsprofilen för Ofev i INPULSIS-ON överensstämde med den i INPULSIS-studierna i fas III.

IPF-patienter med avancerad lungfunktionsnedsättning (INSTAGE)

INSTAGE var en 24-veckors multinationell, prospektiv, randomiserad, dubbelblind, klinisk multicenterstudie med parallella grupper med IPF-patienter med avancerad lungfunktionsnedsättning (DLCO $\leq$ 35 % av förväntat värde). 136 patienter behandlades med Ofev i monoterapi. Resultat för primärt effektmått visade en minskning i totalpoäng på Saint Georges Respiratory Questionnaire (SGRO) med -0,77 enheter vecka 12, baserat på justerad genomsnittlig förändring från utgångsläget. En *post hoc*-jämförelse visade att minskningen av FVC hos dessa patienter var i linje med minskningen av FVC hos patienter med mindre avancerad sjukdom och som behandlats med Ofev i INPULSIS fas III-studierna. Ofevs säkerhets- och tolerabilitetsprofil hos IPF-patienter med avancerad lungfunktionsnedsättning var i linje med vad som setts i INPULSIS fas III-studierna.

Ytterligare data från fas IV-prövningen INJOURNEY med Ofev 150 mg två gånger dagligen och pirfenidon som tillägg:

Samtidig behandling med nintedanib och pirfenidon har undersökts i en explorativ, öppen, randomiserad prövning med nintedanib 150 mg två gånger dagligen med pirfenidon som tillägg (titrerat till 801 mg tre

gånger dagligen) jämfört med monoterapi nintedanib 150 mg två gånger dagligen hos 105 randomiserade patienter i 12 veckor. Det primära effektmåttet var andelen patienter med gastrointestinala biverkningar från utgångsvärdet till vecka 12. Gastrointestinala biverkningar var ofta förekommande och i linje med den fastställda säkerhetsprofilen för vardera substans. Diarré, illamående och kräkningar var de vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter behandlade med pirfenidon i tillägg till nintedanib jämfört med enbart nintedanib.

Genomsnittliga (SE) absoluta förändringar från utgångsvärde av FVC vid vecka 12 var -13,3 (17,4) ml hos patienter behandlade med nintedanib med pirfenidon som tillägg (n=48) jämfört med -40,9 (31,4) ml hos patienter behandlade med nintedanib i monoterapi (n=44).

Andra kroniska fibrotiserande interstitiella lungsjukdomar (ILD-sjukdomar) med en progressiv fenotyp

Den kliniska effekten av Ofev har studerats hos patienter med andra kroniska fibrotiserande ILD-sjukdomar med en progressiv fenotyp i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie (INBUILD). Patienter med IPF var exkluderade. Patienter med en klinisk diagnos på kronisk fibrotiserande ILD valdes ut om de hade relevant fibros (tecken på fibros överstiger 10 %) på HRCT och uppvisade kliniska tecken på progress (definierad som en minskning av FVC ≥ 10 %, minskning av FVC ≥ 5 % och < 10 % med förvärrade symtom eller försämring av fynd vid bildundersökning, eller förvärrade symtom och försämring av fynd vid bildundersökning 24 månader före screening). Patienter skulle ha FVC 45 % eller mer av förväntat värde och DLCO mellan 30 % till 80 % av förväntat värde. Patienter skulle ha försämrats trots behandling enligt lämplig klinisk praxis för patientens relevanta ILD.

Totalt 663 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen Ofev 150 mg två gånger dagligen eller matchande placebo under minst 52 veckor. Medianexponering för Ofev under hela studien var 17,4 månader och genomsnittlig exponering för Ofev under hela studien var 15,6 månader. Randomiseringen stratifierades baserat på fibrotiskt mönster på HRCT enligt bedömning av centrala granskare. 412 patienter med HRCT med fibrotiskt mönster som liknar vanlig interstitiell pneumoni (UIP – Usual Interstitial Pneumonia) och 251 patienter med andra fibrotiska mönster på HRCT randomiserades. Två co-primära populationer definierades för analysen i denna studie: alla patienter (den totala populationen) och patienter med UIP-liknande mönster på HRCT. Patienter med andra fibrotiska mönster på HRCT representerade den ”kompletterande” populationen.

Primärt effektmått var den årliga minskningstakten av forcerad vitalkapacitet (FVC) (i ml) under 52 veckor. Huvudsakliga sekundära effektmått var absolut förändring från utgångsläge av totalpoäng i King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) vid vecka 52, tid till första akuta ILD-exacerbation eller dödsfall under 52 veckor, och tid till dödsfall under 52 veckor.

Patienterna hade en genomsnittlig (standardavvikelse [SD, min-max]) ålder på 65,8 (9,8, 27-87) år och en genomsnittlig FVC-procent på 69,0 % av förväntad (15,6, 42-137). De underliggande kliniska ILD-diagnoserna i grupper representerade i studien var hypersensitivitetspneumonit (26,1 %), autoimmuna ILD-sjukdomar (25,6 %), idiopatisk icke-specifik interstitiell pneumoni (18,9 %), oklassificerbar interstitiell pneumoni (17,2 %) och andra ILD-sjukdomar (12,2 %).

INBUILD-studien utformades inte och saknade tillräcklig styrka för att bevisa en fördel för nintedanib hos specifika diagnostiska subgrupper. Överensstämmande effekter påvisades i subgrupper baserat på ILD-diagnos. Erfarenheten med nintedanib vid mycket sällsynta progressiva fibrotiserande ILD-sjukdomar är begränsad.

Årlig minskningstakt av FVC

Den årliga minskningstakten av FVC (i ml) under 52 veckor reducerades signifikant med 107,0 ml hos patienter som fick Ofev jämfört med patienter som fick placebo (tabell 8) vilket motsvarar en relativ behandlingseffekt på 57,0 %.

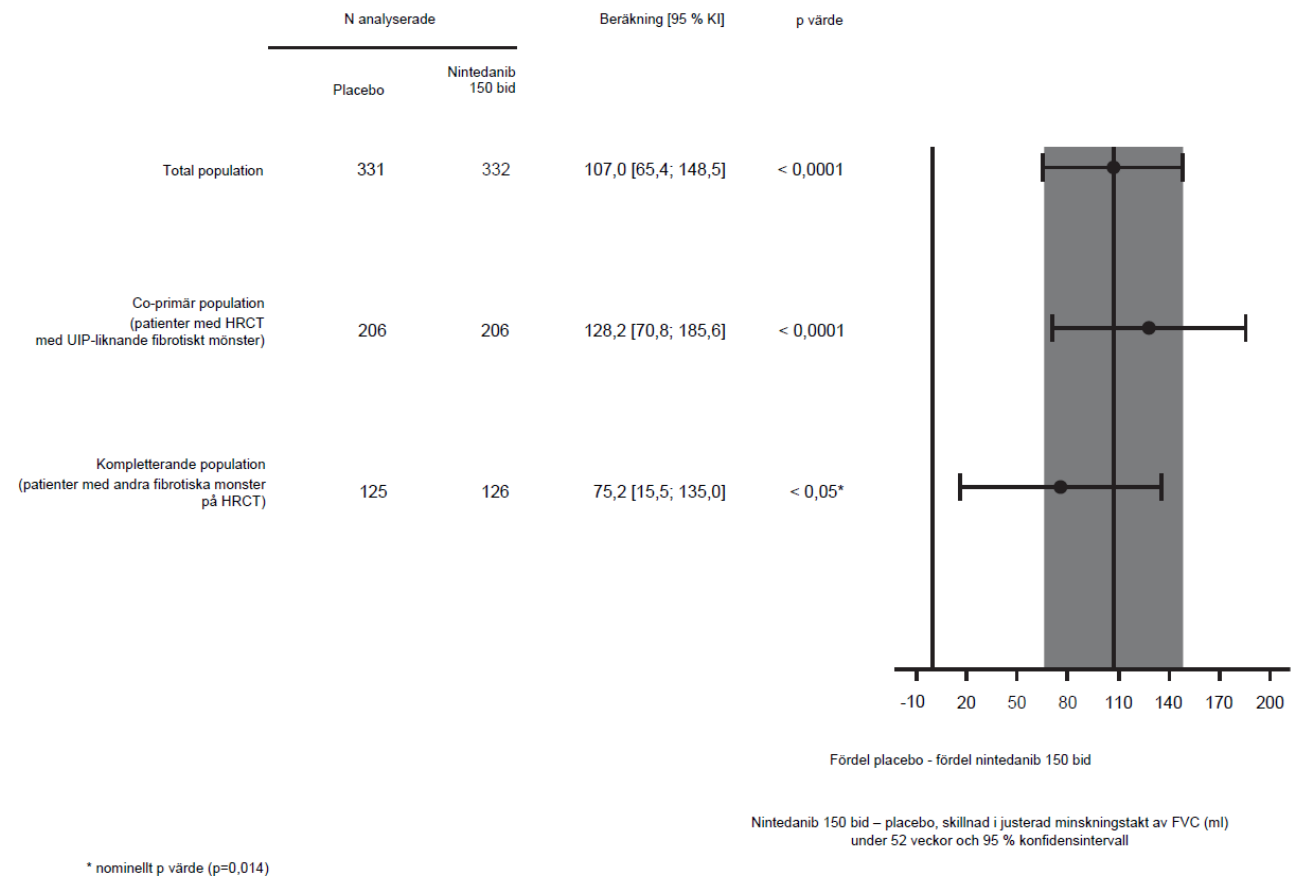
Tabell 8: Årlig minskningstakt av FVC (ml) under 52 veckor

	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen
Antal analyserade patienter	331	332
Minskningstakt ¹ (SE) under 52 veckor	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Jämförelse gentemot placebo		
Skillnad ¹		107,0
95 % KI		(65,4, 148,5)
p-värde		< 0,0001

¹Baserat på en random coefficient regression-modell med fastställda kategoriska effekter av behandling, HCRT-mönster, fastställda kontinuerliga effekter av tid, FVC (ml) vid utgångsläge och inkluderande interaktioner mellan behandling över tid och utgångsvärde över tid.

Liknade resultat observerades i den co-primära populationen av patienter med HRCT med UIP-liknande fibrotiskt mönster. Behandlingseffekten överensstämde i den kompletterande populationen av patienter med andra fibrotiska mönster på HRCT (p-värde interaktion 0,2268) (figur 2).

Figur 2 Skogsdiagram (forest plot) av årlig minskningstakt av FVC (ml) under 52 veckor hos patientpopulationerna

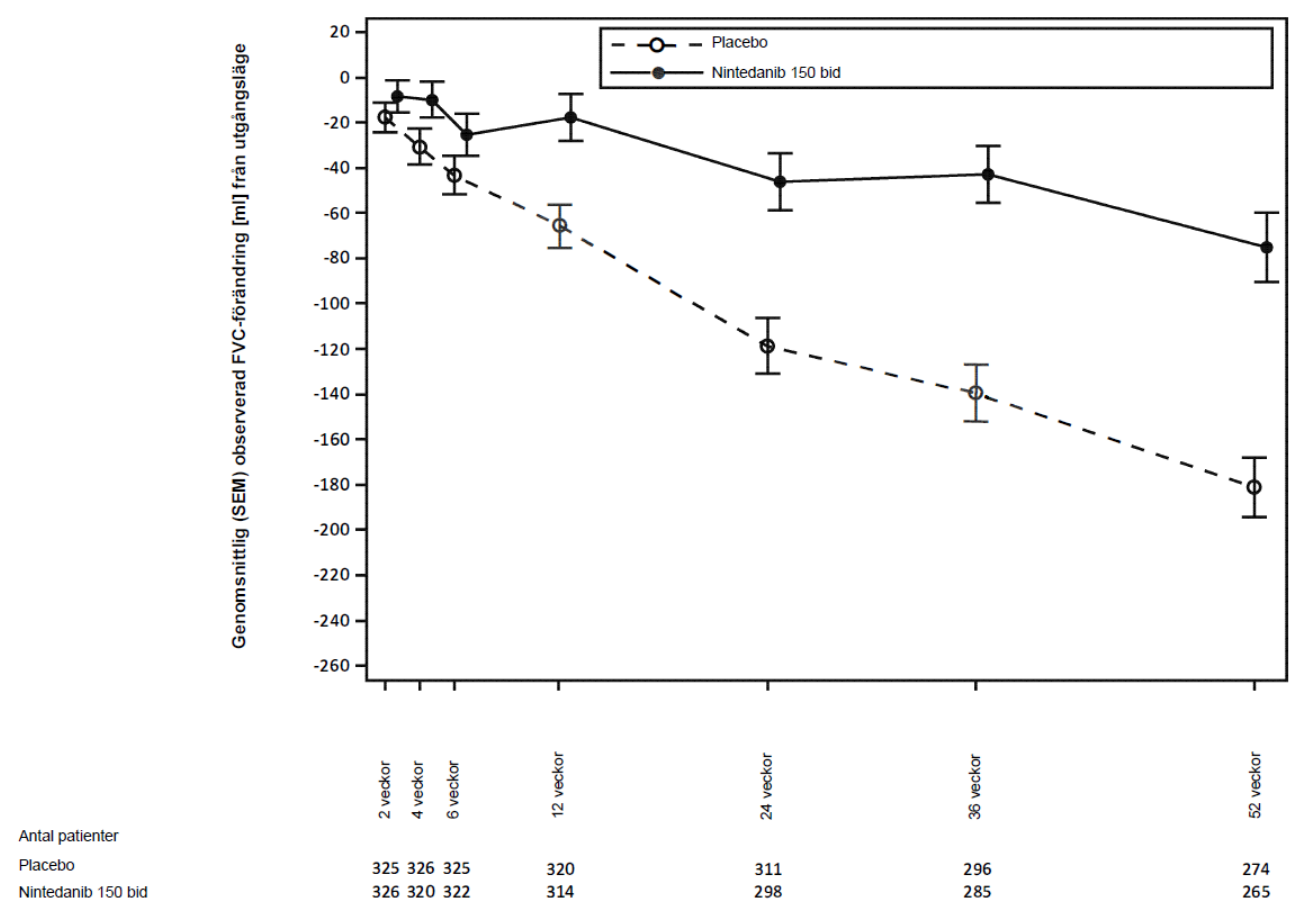


bid = två gånger dagligen

Effektresultaten av Ofev för att reducera den årliga minskningstakten av FVC bekräftades av alla förspecifierade sensitivitetsanalyser och överensstämmande resultat observerades i de förspecifierade subgrupperna för effekt: kön, åldersgrupp, etnicitet, förväntat FVC % vid utgångsläge och ursprunglig underliggande klinisk ILD-diagnos i grupper.

Figur 3 visar utvecklingen av förändring av FVC från utgångsläget över tid i behandlingsgrupperna.

Figur 3 Genomsnittlig (SEM) observerad förändring av FVC från utgångsvärde (ml) under 52 veckor



bid = två gånger dagligen

Dessutom observerades fördelaktiga effekter av Ofev på justerad genomsnittlig absolut förändring från utgångsläge av förväntat FVC % vid vecka 52. Den justerade absoluta förändringen av förväntat FVC % från utgångsläget till vecka 52 var lägre i nintedanibgruppen (-2,62 %) än i placebogrupperna (-5,86 %). Den justerade genomsnittliga förändringen mellan behandlingsgrupperna var 3,24 (95 % KI: 2.09, 4.40, nominellt $p < 0,0001$).

Analys av FVC-responders

Andelen FVC-responders, definierade som patienter med en relativ minskning av förväntat FVC % som inte låg över 5 %, var högre i Ofev-gruppen jämfört med placebo. Liknande resultat observerades i analyser med ett tröskelvärde på 10 % (tabell 9).

Tabell 9: Andel FVC-responders vid vecka 52 i INBUILD

	Placebo	Ofev
--	---------	------

		150 mg två gånger dagligen
Antal analyserade patienter	331	332
5 % tröskelvärde		
Antal (%) FVC-responders ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Jämförelse gentemot placebo		
Oddsquot ²		2,01
95 % KI		(1,46, 2,76)
Nominellt p-värde		< 0,0001
10 % tröskelvärde		
Antal (%) FVC-responders ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Jämförelse gentemot placebo		
Oddsquot ²		1,42
95 % KI		(1,04, 1,94)
Nominellt p-värde		0,0268

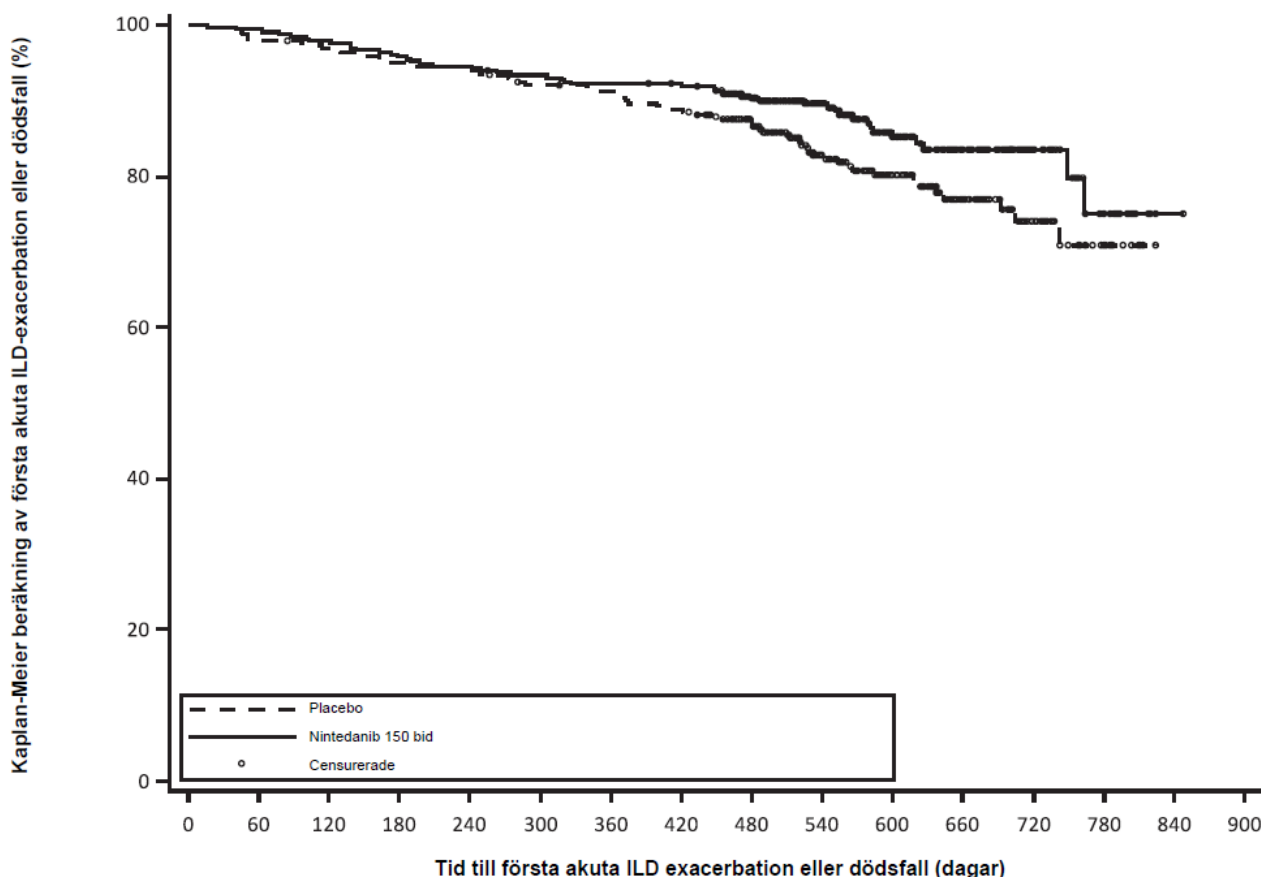
¹Responderpatienter är de som inte hade en relativ minskning över 5 % eller större än 10 % av förväntad FVC %, beroende på tröskel och med en FVC-utvärdering efter 52 veckor (patienter med avsaknad av data vid vecka 52 ansågs vara non-responders).

²Baserat på en logistisk regressionsmodell med kontinuerligt kovariat för förväntat FVC % och binärt kovariat för HRCT-mönster

Tid till första akuta ILD-exacerbation eller dödsfall

Under hela studien var andelen patienter med minst en händelse av första akuta ILD-exacerbation eller dödsfall 13,9 % i Ofev-gruppen och 19,6 % i placebogruppen. Riskkvoten (HR) var 0,67 (95 % KI: 0,46, 0,98; nominellt p=0,0387), vilket indikerar en reduktion på 33 % av risken för en första akut ILD-exacerbation eller dödsfall hos patienter som får Ofev jämfört med placebo (figur 4).

Figur 4 Kaplan-Meier-diagram av tid till första akuta ILD-exacerbation eller dödsfall under hela studien



Antal som löper risk																
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Nintedanib 150 bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0

bid = två gånger dagligen

Överlevnadsanalys

Risken för dödsfall var lägre i Ofev-gruppen jämfört med placebogrupper. Riskkvoten (HR) var 0,78 (95 % KI: 0,50, 1,21; nominellt p=0,2594), vilket indikerar en reduktion på 22 % av risken för dödsfall hos patienter som får Ofev jämfört med placebo.

Tid till progress (≥ 10 procentenheters minskning av förväntad FVC % eller dödsfall)

I INBUILD-studien var risken för progression (≥ 10 procentenheters minskning av förväntad FVC %) eller dödsfall lägre för patienter behandlade med Ofev. Andelen patienter med en händelse var 40,4 % i Ofev-gruppen och 54,7 % i placebogrupper. Riskkvoten (HR) var 0,66 (95 % KI: 0,53, 0,83; p=0,0003), vilket indikerar en reduktion på 34 % av risk för progression (≥ 10 procentenheters minskning av förväntad FVC %) eller dödsfall hos patienter som får Ofev jämfört med placebo.

Livskvalitet

Den justerade genomsnittliga förändringen från utgångsläget av K-BILD totalpoäng vid vecka 52 var -0,79 enheter i placebogrupper och 0,55 i Ofev-gruppen. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var 1,34 (95 % KI: -0,31, 2,98, nominellt p=0,1115). Den justerade genomsnittliga absoluta förändringen från utgångsläget av symtompöäng på L-PF (Living with Pulmonary Fibrosis) för domänen dyspné vid vecka 52 var 4,28 i Ofev-gruppen jämfört med 7,81 i placebogrupper. Den justerade genomsnittliga förändringen mellan grupperna till fördel för Ofev var -3,53 (95 % KI: -6,14, -0,92, nominellt p=0,0081). Den justerade

genomsnittliga absoluta förändringen från utgångsläget av symtampoäng på L-PF för domänen hosta vid vecka 52 var -1,84 i Ofev-gruppen jämfört med 4,25 i placebogrupper. Den justerade genomsnittliga förändringen mellan grupperna till förmån för Ofev var -6,09 (95 % KI: -9,65, -2,53, nominellt p=0,0008).

Systemisk skleros-associerad interstitiell lungsjukdom (SSc-ILD)

Den kliniska effekten av Ofev har studerats hos patienter med SSc-ILD i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas III-prövning (SENSCIS). Patienter diagnostiserades med SSc-ILD på grundval av 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism klassificeringskriterier för SSc och en högupplöst datortomografi (HRCT) av lungorna genomförd under de senaste 12 månaderna. Totalt 580 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen Ofev 150 mg två gånger dagligen eller matchande placebo under minst 52 veckor, varav 576 patienter fick behandling. Randomiseringen stratifierades enligt status för anti-topoisomeras antikroppar (ATA). Enskilda patienter fortsatte med den blindade prövningsbehandlingen i upp till 100 veckor (median exponering för Ofev 15,4 månader; genomsnittlig exponering för Ofev 14,5 månader).

Primärt effektmått var den årliga minskningstakten av forcerad vitalkapacitet (FVC) under 52 veckor. Viktiga sekundära effektmått var absolut förändring från utgångsläge av modifierad Rodnan skin score vid vecka 52 och absolut förändring från utgångsläge av totalpoängen på Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) vid vecka 52.

I den totala populationen var 75,2 % av patienterna kvinnor. Den genomsnittliga (standardavvikelse [SD, min-max]) åldern var 54,0 (12,2, 20-79) år. Totalt hade 51,9 % av patienterna diffus kutan systemisk skleros (SSc) och 48,1 % hade begränsad kutan SSc. Genomsnittlig (SD) tid sedan debut för ett icke-Raynauds symtom var 3,49 (1,7) år. 49,0 % av patienterna var på stabil behandling med mykofenolsyra vid utgångsläge (46,5 % mykofenolatmofetil, 1,9 % mykofenolatnatrium, 0,5 % mykofenolsyra). Säkerhetsprofilen hos patienter med eller utan mykofenolsyra vid utgångsläge var jämförbara.

Årlig minskningstakt av FVC

Den årliga minskningstakten av FVC (ml) under 52 veckor reducerades signifikant med 41,0 ml hos patienter som fick Ofev jämfört med patienter som fick placebo (tabell 10) vilket motsvarar en relativ behandlingseffekt på 43,8 %.

Tabell 10: Årlig minskningstakt av FVC (ml) under 52 veckor

	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen
Antal analyserade patienter	288	287
Minskningstakt ¹ (SE) under 52 veckor	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Jämförelse gentemot placebo		
Skillnad ¹		41,0
95 % KI		(2,9, 79,0)
p-värde		<0,05
¹ Baserat på en random coefficient regression (RCR)-modell med fastställda kategoriska effekter av behandling, ATA-status, kön, fastställda kontinuerliga effekter av tid, FVC (ml) vid utgångsläge, ålder, längd, och inkluderande interaktioner mellan behandling över tid och utgångsvärde över tid. Slumpmässiga effekter inkluderades för patientspecifik skärningspunkt och tid. Intra-individuella fel modellerades enligt		

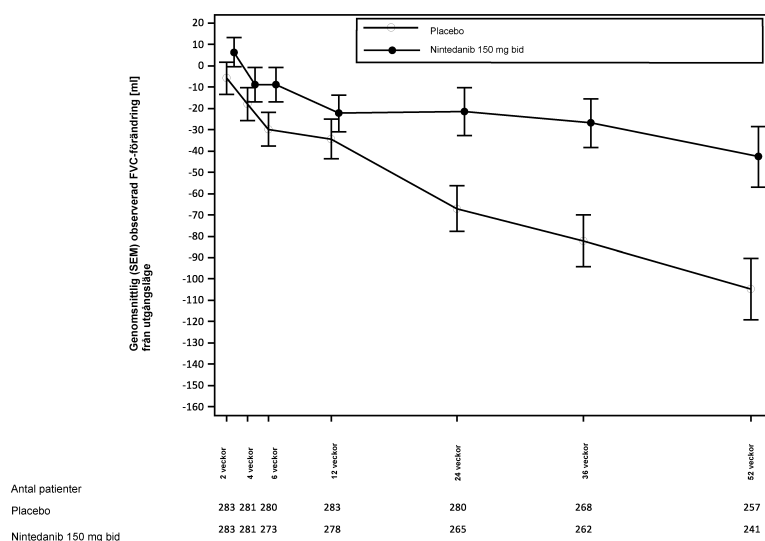
en ostrukturerad varians-kovariansmatris. Inter-individuell variabilitet modellerades efter en varians-komponenter varians-kovariansmatris.

Effekten av Ofev för att reducera den årliga minskningstakten av FVC var likartad för förspecificerade sensitivitetsanalyser och ingen heterogenitet påvisades i förspecificerade subgrupper (t.ex. enligt ålder, kön och användning av mykofenolsyra).

Liknande effekter sågs dessutom på andra effektmått för lungfunktion, t.ex. absolut förändring av FVC i ml från utgångsläge vid vecka 52 (figur 5 och tabell 11) och minskningstakten av FVC (% av förväntat) under 52 veckor (tabell 12), vilket ytterligare bekräftar Ofevs bromsande effekter på sjukdomsprogress för SSc-ILD. Dessutom hade färre patienter i Ofev-gruppen en absolut FVC-minskning > 5 % förväntat (20,6 % i Ofev-gruppen jämfört med 28,5 % i placebogruppen, OR=0,65, p=0,0287). Den relativa FVC-minskningen i ml > 10 % var jämförbar mellan de båda grupperna (16,7 % i Ofev-gruppen jämfört med 18,1 % i placebogruppen, OR=0,91, p=0,6842). I dessa analyser ersattes saknade FVC-värden vid vecka 52 med patientens sämsta värde under behandlingen.

En explorativ analys av data upp till 100 veckor (längsta behandlingstid i SENSICIS) tydde på att behandlingseffekten av Ofev (*per protokoll*) att fördröja progression av SSC-ILD kvarstod efter 52 veckor.

Figur 5: Genomsnittlig (SEM) observerad FVC-förändring från utgångsvärde (ml) under 52 veckor



bid = två gånger dagligen

Tabell 11: Absolut förändring från utgångsläge av FVC (ml) vid vecka 52

	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen
Antal analyserade patienter	288	288

Genomsnitt (SD) vid utgångsläge	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Genomsnittlig ¹ (SE) förändring från utgångsläge vecka 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Jämförelse gentemot placebo		
Genomsnitt ¹		46,4
95 % KI		(8,1, 84,7)
p-värde		<0,05
¹ Baserad på Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), med fastställda kategoriska effekter på ATA-status, besök, interaktioner mellan behandling över tid respektive utgångsvärde över tid, ålder, kön och längd. Besök var det återkommande måttet. Intra-individuella fel modellerades enligt en ostrukturerad varians-kovariansstruktur. Justerat medelvärde baserades på alla analyserade patienter i modellen (inte bara patienter med ett utgångsvärde och mätning vecka 52).		

Tabell 12: Årlig minskningstakt av FVC (% förväntad) under 52 veckor

	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen
Antal analyserade patienter	288	287
Minskningstakt ¹ (SE) under 52 veckor	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Jämförelse gentemot placebo		
Skillnad ¹		1,15
95 % KI		(0,09, 2,21)
p-värde		<0,05
¹ Baserat på en random coefficient regression (RCR)-modell med fastställda kategoriska effekter av behandling, ATA-status, fastställda kontinuerliga effekter av tid, FVC [% förväntad] vid utgångsläge och inkluderande interaktioner mellan behandling över tid respektive utgångsvärde över tid. Slumpmässiga effekter inkluderades för patientspecifik skärningspunkt och tid. Intra-individuella fel modellerades enligt en ostrukturerad varians-kovariansstruktur. Inter-individuell variabilitet modellerades efter en varians-komponenter varians-kovariansmatris.		

Förändring från utgångsläge av modifierad Rodnan skin score (mRSS) vid vecka 52

Den justerade genomsnittliga absoluta förändringen från utgångsläge i mRSS vid vecka 52 var jämförbar mellan Ofev-gruppen (-2,17 [95 % KI -2,69, -1,65]) och placebogruppen (-1,96 [95 % KI -2,48, -1,45]). Den justerade genomsnittliga skillnaden mellan behandlingsgrupperna var -0,21 (95 % KI -0,94, 0,53; p=0,5785).

Förändring från utgångsläge av totalpoängen på Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) vid vecka 52

Den justerade genomsnittliga absoluta förändringen från utgångsläge på SGRQ-totalpoäng vid vecka 52 var jämförbar mellan Ofev-gruppen (0,81 [95 % KI -0,92, 2,55]) och placebogruppen (-0,88 [95 % KI -2,58, 0,82]). Den justerade genomsnittliga skillnaden mellan behandlingsgrupperna var 1,69 (95 % KI -0,73, 4,12; p=0,1711).

Överlevnadsanalys

Mortaliteten under hela prövningen var jämförbar mellan Ofev-gruppen (N=10; 3,5 %) och placebogrupper (N=9; 3,1 %). Analysen av tid till död under hela prövningen gav ett HR på 1,16 (95 % KI 0,47, 2,84; p=0,7535).

QT-intervall

I en specifik studie på patienter med njurcellscancer registrerades QT/QTc-mätningar som visade att varken en oral singeldos av 200 mg nintedanib eller multipla orala doser av 200 mg nintedanib givna två gånger dagligen under 15 dagar gav någon förlängning av QTcF-intervallet.

Pediatrik population

Fibrotiserande interstitiella lungsjukdomar (ILD) hos barn och ungdomar

Klinisk säkerhet och effekt för Ofev för barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år med kliniskt signifikanta fibrotiserande interstitiella lungsjukdomar (ILD) bedömdes i en explorativ randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie i fas III (InPedILD 1199.337) (se avsnitt 4.2).

I InPedILD-studien ingick barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år med kliniskt signifikanta fibrotiserande ILD-sjukdomar och förväntad FVC % på minst 25. Patienternas sjukdom klassificerades som fibrotiserande ILD-sjukdomar baserat på bekräftad fibros via två HRCT-undersökningar (med en HRCT utförd under de föregående 12 månaderna) eller bekräftad fibros baserat på lungbiopsi och en HRCT utförd under de föregående 12 månaderna.

Kliniskt signifikant sjukdom definierades som Fan-poäng ≥ 3 eller dokumenterad klinisk progression oavsett tidsram. Belägg för klinisk progression baserades på relativ minskning av förväntad FVC % ≥ 10 , relativ minskning av förväntad FCV % på 5-10 med förvärrade symtom, förvärrad fibros på HRCT eller andra mått på klinisk försämring som tillskrevs progressiv lungfibros (t.ex. ökat syrgasbehov och minskad diffusionskapacitet) även om detta inte var ett krav för inkludering av patienter med Fan-poäng ≥ 3 .

Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen Ofev två gånger dagligen (doser justerade för vikt, inklusive användning av en 25 mg kapsel) eller matchande placebo i 24 veckor, följt av öppen behandlingsarm med nintedanib, av varierande varaktighet. Standardbehandling som behandlande läkare bedömde vara kliniskt indicerad var tillåten.

Totalt randomiserades 39 patienter (61,5 % flickor), (6-11 år: 12 patienter, 12-17 år: 27 patienter).

Genomsnittlig (standardavvikelse [SD]) ålder var 12,6 (3,3) år.

Genomsnittlig (SD) vikt var 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 år: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 år: 49,1 kg (16,0 kg).

I prövningen 1199-0337 ingick patienter med ett brett spektrum av sjukdomar. De vanligaste enstaka underliggande ILD-diagnoserna var surfaktantbrist (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %), systemisk skleros (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %) och toxisk/strålnings-/läkemedelsinducerad pneumonit (nintedanib: 11,5 %, placebo: 7,7 %). Kronisk hypersensitivitetspneumonit rapporterades hos 2 patienter (nintedanib: 7,7 %). Resterande underliggande ILD-diagnoser som rapporterades hos 1 patient vardera var fibros efter HSCT, juvenil RA, juvenil idiopatisk artrit, dermatomyosit (DM), deskvamativ interstitiell pneumonit, influensa H1N1, oklar (kronisk diffus lungsjukdom), syndrom med autoimmun interstitiell lungsjukdom och artrit (COPA syndrome), COPA-genmutation, odifferentierad bindvävssjukom, postinfektiös oblitterativ bronkiolit, ospecificerad ILD, idiopatisk och STING-associerad vaskulopati.

Alla patienter rapporterades ha minst en samtidig behandling under den dubbelblinda perioden.

Användning av samtidiga behandlingar (vid baslinjen, under behandlingen och behandlingar efter utsättning av studieläkemedlet) för att behandla den underliggande sjukdomen, inklusive kortikosteroider och immunmodulatorer var tillåtna.

Resultaten för de primära effektmått var:

- Exponeringen för nintedanib beskriven som $AUC_{\tau,ss}$ baserad på provtagning vid steady state var i stort sett likartad hos barn och ungdomar och jämförbar med den $AUC_{\tau,ss}$ som observerades hos vuxna (se avsnitt 5.2).
- Procentandelen patienter med behandlingsrelaterade biverkningar vecka 24 var 84,6 % i nintedanibgruppen (6-11 år: 75,0 %, 12-17 år: 88,9 %) och 84,6 % i placebogruppen (6-11 år: 100 %, 12-17 år: 77,8 %).

Det fanns inget primärt effektmått avseende effekt i studien.

Sekundärt effektmått för lungfunktion var förändring av procent av förväntad forcerad vitalkapacitet (FVC) från baslinjen vid vecka 24 och vecka 52. Justerad genomsnittlig förändring från baslinjen vecka 24 av förväntad FVC % var 0,31 (95 % KI -2,36, 2,98) i nintedanib-gruppen och -0,89 (95 % KI -4,61, 2,82) i placebogruppen med en justerad genomsnittlig (95 % KI) skillnad av förväntad FVC % på 1,21 (95 % KI -3,40, 5,81) till fördel för nintedanib. Vecka 52 var den justerade genomsnittliga skillnaden i förändring av förväntad FVC % från baslinjen mellan behandlingsgrupperna 1,77 (95 % KI -4,70, 8,25).

För effektmåttet förväntad FVC % och ett antal andra explorativa effektmått observerades hög variabilitet i svaret på behandling med nintedanib bland pediatrika patienter.

Sekundära effektmått för säkerhet var:

- Procentandel patienter med behandlingsrelaterade patologiska fynd i epifyseal tillväxtplatta, vilken var likartad i de olika behandlingsgrupperna vecka 24 (7,7 % i båda behandlingsgrupperna). Fram till vecka 52 var procentandelen patienter med patologiska fynd nintedanib/nintedanib: 11,5 % och placebo/nintedanib: 15,4 %.
- Procentandel patienter med behandlingsrelaterade fynd vid tandundersökning eller bildundersökning, vilken var 46,2 % i nintedanib-gruppen och 38,5 % i placebogruppen fram till vecka 24. Fram till vecka 52 var procentandelen patienter med patologiska fynd nintedanib/nintedanib: 50,0 % och placebo/nintedanib: 46,2 %.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ofev för alla grupper av den pediatrika populationen för IPF (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ofev för den pediatrika populationen under 6 år för fibrotiserande ILD-sjukdomar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Nintedanib nådde maximala plasmakoncentrationer cirka 2-4 timmar efter oral administrering som mjuka gelatinkapslar tillsammans med mat (intervall 0,5-8 h). Den absoluta biotillgängligheten för en 100 mg-dos var hos friska frivilliga 4,69 % (90 % KI: 3,615-6,078). Absorptionen och biotillgängligheten minskas av transportöreffekter och omfattande första-passage-metabolism. Exponeringen för nintedanib ökade dos proportionellt i dosintervallen 50-450 mg en gång dagligen och 150-300 mg två gånger dagligen. Steady state-plasmakoncentrationer uppnåddes som senast inom en vecka efter intaget.

Efter födointag ökade nintedanib-exponeringen med cirka 20 % jämfört med administrering under fastebetingelser (CI: 95,3-152,5 %) och absorptionen fördröjdes (median- t_{max} fastande: 2,00 h; med föda: 3,98 h).

I en *in vitro*-studie blandades nintedanib-kapslar med en liten mängd äppelmos eller chokladpudding i upp till 15 minuter och detta påverkade inte den farmaceutiska kvaliteten. Svullnad och deformation av kapslarna på grund av vattenupptag i gelatinkapselns hölje observerades vid längre exponeringstid för mjuk mat. Att ta kapslarna med mjuk mat förväntas därför inte ändra den kliniska effekten om intaget sker omedelbart.

Distribution

Nintedanib följer en dispositionskinetik som åtminstone är bifasisk. Efter intravenös infusion observerades en stor distributionsvolym (V_{ss} : 1 050 l; 45,0 % gCV).

Proteinbindningen av nintedanib i human plasma *in vitro* var hög, med en bunden fraktion på 97,8 %. Serumalbumin anses vara det huvudsakliga bindande proteinet. Nintedanib distribueras företrädesvis i plasma med en blod/plasmakvot på 0,869.

Metabolism

Den dominerande metaboliseringsreaktionen för nintedanib är hydrolytisk klyvning med esteraser som leder till den fria syramolekylen BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronideras därefter av olika uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferaser (UGT-enzym), nämligen UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 och UGT 1A10, till BIBF 1202-glukuronid.

Endast en mindre del av metaboliseringen av nintedanib utgjordes av CYP-reaktionsvägar, med CYP 3A4 som det dominerande involverade enzymet. Den huvudsakliga CYP-beroende metaboliten kunde inte påvisas i plasma i den humana ADME-studien. *In vitro* stod CYP-beroende metabolisering för cirka 5 % jämfört med cirka 25 % esterklyvning. Nintedanib, BIBF 1202 och BIBF 1202-glukuronid varken hämmade eller inducerade CYP-enzym i prekliniska studier. Läkemedelsinteraktioner mellan nintedanib och CYP-substrat, CYP-hämmare eller CYP-inducerare förväntas därför inte.

Eliminering

Total plasmaclearance efter intravenös infusion var hög (CL: 1 390 ml/min; 28,8 % gCV). Urinutsöndringen av den oförändrade aktiva substansen inom 48 h var cirka 0,05 % av dosen (31,5 % gCV) efter oral administrering och cirka 1,4 % av dosen (24,2 % gCV) efter intravenös administrering; renal clearance var 20 ml/min (32,6 % gCV). Den huvudsakliga elimineringsvägen för den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten efter oral administrering av [14C]-nintedanib var utsöndring med galla/faeces (93,4 % av dosen, 2,61 % gCV). Bidraget från renal utsöndring till totalclearance var lågt (0,649 % av dosen, 26,3 % gCV). Radioaktiviteten ansågs helt utsöndrad (över 90 %) inom 4 dygn efter dosering. Den terminala halveringstid för nintedanib var mellan 10 och 15 timmar (gCV% cirka 50 %).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken (PK) för nintedanib kan betraktas som linjär med avseende på tiden (d.v.s. singeldosdata kan extrapoleras till multipeldosdata). Ackumuleringen efter upprepade administrering var 1,04-faldig för C_{max} och 1,38-faldig för AUC_{τ} . Dalkoncentrationerna av nintedanib förblev stabila under mer än ett år.

Transport

Nintedanib är ett substrat för P-gp. För interaktionspotentialen för nintedanib med denna transportör, se avsnitt 4.5. Nintedanib visade sig inte vara ett substrat för eller en hämmare av OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eller MRP-2 *in vitro*. Nintedanib var heller inte ett substrat för BCRP. Endast en svag hämmande potential på OCT-1, BCRP och P-gp observerades *in vitro*, vilken anses ha låg klinisk relevans. Detsamma gäller för det faktum att nintedanib är ett substrat för OCT-1.

Populationsfarmakokinetiska analyser i särskilda patientgrupper

De farmakokinetiska egenskaperna för nintedanib var jämförbara hos friska försökspersoner, patienter med IPF, patienter med andra kroniska fibrotiserande ILD-sjukdomar med en progressiv fenotyp, patienter med SSc-ILD och cancerpatienter. Baserat på resultaten från en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med IPF och icke-småcellig lungcancer (NSCLC) (N=1 191) och deskriptiva undersökningar påverkades exponeringen för nintedanib inte av kön (kroppsviktskorrigerad), lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattat genom kreatininclearance), alkoholkonsumtion eller P-gp-genotyp. Populationsfarmakokinetiska analyser indikerade måttliga effekter på exponeringen för nintedanib beroende på ålder, kroppsvikt och ras (se nedan). Baserat på den höga interindividuella variabilitet i exponeringen som observerades anses de måttliga effekterna inte vara kliniskt relevanta (se avsnitt 4.4).

Ålder

Exponeringen för nintedanib ökade linjärt med åldern. $AUC_{\tau,ss}$ minskade med 16 % för en 45-årig patient och ökade med 13 % för en 76-årig patient, jämfört med en patient med medianåldern på 62 år. Den åldersgrupp som omfattas av analysen var 29-85 år; cirka 5 % av populationen var äldre än 75 år. Baserat på en PopPK-modell observerades en ökning av nintedanibexponering på ungefär 20-25 % hos patienter $\geq$ 75 år jämfört med patienter $<$ 65 år.

Pediatrisk population

Oral administrering av nintedanib enligt den viktbaserade doseringsalgoritmen resulterade i exponering inom det intervall som observerats hos vuxna patienter, baserat på analysen av farmakokinetiska data från studien InPedILD (1199.337). Observerat geometriskt medelvärde för $AUC_{\tau,ss}$ -exponeringar (geometrisk variationskoefficient) var 175 ng/ml·tim (85,1 %) och 167 ng/ml·tim (83,6 %) hos 10 patienter i åldern 6 till 11 år respektive 23 patienter i åldern 12 till 17 år.

Kroppsvikt

En omvänd korrelation sågs mellan kroppsvikt och exponering för nintedanib. $AUC_{\tau,ss}$ ökade med 25 % för en 50 kg patient (5:e percentilen) och minskade med 19 % för en 100 kg patient (95:e percentilen) jämfört med en patient med medianvikten 71,5 kg.

Etnicitet

Populationsmedelvärdet för exponeringen för nintedanib var 33-50 % högre för kinesiska, taiwanesiska och indiska patienter och 16 % högre för japanska patienter, medan det var 16-22 % lägre för koreaner jämfört med kaukasier (kroppsviktskorrigerat). Data från svarta personer var mycket begränsade, men i samma storleksordning som för kaukasier.

Nedsatt leverfunktion

I en fas I-studie av engångsdoser var exponeringen för nintedanib, baserat på C_{max} och AUC, 2,2 gånger högre hos frivilliga försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A; 90 % CI 1,3–3,7 för C_{max} respektive 1,2–3,8 för AUC) jämfört med friska försökspersoner.

Hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) var exponeringen 7,6 gånger högre baserat på C_{max} (90 % CI 4,4–13,2) respektive 8,7 gånger högre (90 % CI 5,7–13,1) baserat på AUC, jämfört med friska frivilliga försökspersoner. Försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) har inte studerats.

Samtidig behandling med pirfenidon

Samtidig behandling med nintedanib och pirfenidon tillägnades en farmakokinetisk studie hos patienter med IPF. Grupp 1 fick en engångsdos på 150 mg nintedanib före och efter upptitrering till 801 mg pirfenidon tre gånger dagligen vid steady state (N=20 behandlade patienter). Grupp 2 fick steady state

-behandling med 801 mg pirfenidon tre gånger dagligen och genomgick en farmakokinetisk profilering före och efter minst 7 dagars samtidig behandling med 150 mg nintedanib två gånger dagligen (N=17 behandlade patienter). I grupp 1 var de justerade geometriska medelvärdeskvoterna (90 % konfidensintervall [KI]) 93 % (57-151 %) och 96 % (70-131 %) för $C_{\max}$ respektive AUC_{0-tz} för nintedanib (n=12 för intraindividuell jämförelse). I grupp 2 var de justerade geometriska medelvärdeskvoterna (90 % KI) 97 % (86-110 %) och 95 % (86-106 %) för $C_{\max,ss}$ respektive $AUC_{\tau,ss}$ för pirfenidon (n=12 för intraindividuell jämförelse).

Baserat på dessa resultat finns inga belägg för en relevant farmakokinetisk läkemedelsinteraktion mellan nintedanib och pirfenidon vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med bosentan

I en särskild farmakokinetisk studie undersöktes samtidig behandling med Ofev och bosentan hos friska frivilliga. Försökspersoner fick en engångsdos på 150 mg Ofev före och efter upprepade dosering av 125 mg bosentan två gånger dagligen vid steady state. De justerade geometriska medelvärdeskvoterna (90 % konfidensintervall [KI]) var 103 % (86-124 %) och 99 % (91-107 %) för $C_{\max}$ respektive AUC_{0-tz} för nintedanib (n=13), vilket tyder på att samtidig administrering av nintedanib och bosentan inte påverkade farmakokinetiken för nintedanib.

Samtidig behandling med orala hormonella preventivmedel

I en särskild farmakokinetisk studie fick kvinnliga patienter med SSc-ILD en engångsdos av 30 µg etinylöstradiol kombinerat med 150 µg levonorgestrel före och efter en dos på 150 mg nintedanib två gånger dagligen i minst 10 dagar. De justerade geometriska medelvärdeskvoterna (90 % konfidensintervall [KI]) var 117 % (108-127 %; $C_{\max}$) och 101 % (93-111 %; AUC_{0-tz}) för etinylöstradiol respektive 101 % (90-113 %; $C_{\max}$) och 96 % (91-102 %; AUC_{0-tz}) för levonorgestrel (n=15), vilket tyder på att samtidig administrering av nintedanib inte har någon relevant effekt på plasmaexponering av etinylöstradiol och levonorgestrel.

Förhållande exponering – svar

Analyser av exponering – svar hos patienter med IPF och andra kroniska fibrotiserande ILD-sjukdomar med en progressiv fenotyp indikerade en svag relation mellan nintedanibs plasmaexponering och förhöjningar av ALAT och/eller ASAT. Faktisk administrerad dos kan vara en bättre prediktor för risken för att utveckla diarré oavsett intensitet, även om plasmaexponering som riskbestämningsfaktor inte kan uteslutas (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicologi

Studier av toxicitet vid singeldos på råttor och möss visade en låg akut toxisk potential för nintedanib. I toxicitetsstudier vid upprepade dosering på unga råttor observerades irreversibla förändringar i emalj och dentin i de kontinuerligt snabbväxande framtänderna, men inte i premolarer eller molarer. Under skelettillväxtfaser observerades dessutom observerades förtjockning av epifyseala tillväxtplattor, vilken var reversibel efter utsättning. Dessa förändringar är kända från andra VEGFR-2-hämmare och kan betraktas som klasseffekter.

Diarré och kräkningar åtföljt av minskat födointag och förlust av kroppsvikt observerades i toxicitetsstudier på icke-gnagare.

Det fanns inga tecken på leverenzymstegringar hos råttor, hundar och cynomolgusapor. Lindriga leverenzymstegringar, som inte orsakades av allvarliga biverkningar som diarré, sågs endast hos rhesusapor.

Reproduktionstoxicitet

Hos råttor sågs embryofetal mortalitet och teratogena effekter vid exponeringsnivåer som var lägre än exponeringen hos människa vid MRHD på 150 mg två gånger dagligen. Effekter på utvecklingen av det axiella skelettet och på utvecklingen av de stora artärerna noterades också vid subterapeutiska exponeringsnivåer.

Hos kaniner sågs embryofetal mortalitet och teratogena effekter vid en exponering som var cirka 3 gånger högre än vid MRHD, men tvetydiga effekter på embryofetal utveckling av det axiella skelettet och hjärtat noterades redan vid en exponering under den vid MRHD på 150 mg två gånger dagligen.

I en studie på råttor av pre- och postnatal utveckling observerades effekter på pre- och postnatal utveckling vid en exponering under den vid MRHD.

En studie av hanlig fertilitet och tidig embryonal utveckling fram till implantation hos råttor visade inga effekter på hanliga genitalia och hanlig fertilitet.

Hos råttor utsöndrades små mängder av radioaktivt märkt nintedanib och/eller dess metaboliter i mjölken ($\leq 0,5$ % av den administrerade dosen).

Från de 2-åriga karcinogenicitetsstudierna på möss och råttor fanns det inga evidens för någon cancerframkallande potential hos nintedanib.

Gentoxicitetsstudier visade ingen mutagen potential för nintedanib.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

triglycerider, medellångkedjiga
hårt fett
lecitin (soja) (E322)

Kapselhölje

gelatin
glycerol (85 %)
titandioxid (E171)
röd järnoxid (E172)
gul järnoxid (E172)

Tryckfärg

shellackglasyr
svart järnoxid (E172)
propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofev 100 mg mjuka kapslar

Ofev 100 mg mjuka kapslar finns i följande förpackningsstorlekar:

- 30 x 1 mjuka kapslar i perforerade endosblister av aluminium/aluminium
- 60 x 1 mjuka kapslar i perforerade endosblister av aluminium/aluminium

Ofev 150 mg mjuka kapslar

Ofev 150 mg mjuka kapslar finns i följande förpackningsstorlekar:

- 30 x 1 mjuka kapslar i perforerade endosblister av aluminium/aluminium
- 60 x 1 mjuka kapslar i perforerade endosblister av aluminium/aluminium

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid kontakt med innehållet i kapseln ska händerna omedelbart tvättas med rikligt med vatten (se avsnitt 4.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ofev 100 mg mjuka kapslar: EU/1/14/979/001, EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg mjuka kapslar: EU/1/14/979/003, EU/1/14/979/004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 15 januari 2015

Förnyat godkännande: 23 september 2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.