

PRODUKTRESUMÉ

for

Ofev[®] 100 mg bløde kapsler

Ofev[®] 150 mg bløde kapsler

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ofev[®] 100 mg bløde kapsler

Ofev[®] 150 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 100 mg nintedanib (som esilat)

Hver kapsel indeholder 150 mg nintedanib (som esilat)

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder 1,2 mg sojalecithin.

Hver kapsel indeholder 1,8 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel (kapsel).

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 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.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Ofev bør initieres af læger, der har erfaring med diagnosticering og behandling af IPF.

Dosering

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

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

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 daglig) eller med en reduceret dosis (100 mg to gange daglig). Hvis patienten ikke tåler 100 mg to gange daglig, bør Ofev seponeres.

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 daglig), når aminotransferase-værdierne er vendt tilbage til *baseline*. Dosis kan efterfølgende øges til den fulde dosis (150 mg to gange daglig) (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

Mindre end 1 % af en enkeltdosis nintedanib udskilles via nyrene (se pkt. 5.2). 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

Nintedanib elimineres primært ved udskillelse via galde/fæces (> 90 %). Eksponeringen øgedes hos patienter med nedsat leverfunktion (Child Pugh A, Child Pugh B; se pkt. 5.2). 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

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 INPULSIS-studierne (se pkt. 5.1) blev diarré indberettet som den hyppigste gastrointestinale bivirkning og blev rapporteret hos 62,4 % af de patienter, der blev behandlet med Ofev, *versus* hos 18,4 % i placebogruppen (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter havde bivirkningen let til moderat intensitet og opstod inden for de første 3 behandlingsmåneder. Diarré resulterede i dosisreduktion hos 10,7 % af patienterne og seponering af nintedanib hos 4,4 % af patienterne i kliniske studier.

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 afbrydelse af behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen med Ofev kan genoptages med en reduceret dosis (100 mg to gange daglig) eller den fulde dosis (150 mg to gange daglig). 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. Kvalme resulterede i seponering af nintedanib hos 2,0 % af patienterne, og opkastning resulterede i seponering hos 0,8 % 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 daglig) eller den fulde dosis (150 mg to gange daglig). 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).

Administration af nintedanib var forbundet med forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase (ALKP), gamma-glutamyltransferase (GGT)). Aminotransferasestigningerne var generelt reversible ved dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse. Administration af nintedanib var også forbundet med forhøjet bilirubin og leverskade forårsaget af lægemidlet. Aminotransferase- og bilirubin-niveauer bør måles før initiering af behandling med Ofev og regelmæssigt derefter (f.eks. ved hvert patientbesøg) eller som klinisk indiceret. Patienter med en lav legemsvægt (< 65 kg), samt asiatiske og kvindelige patienter har en større risiko for forhøjede leverenzymmer. Eksponeringen for nintedanib steg lineært med patienternes alder, hvilket også kan medføre en øget risiko for forhøjede leverenzymmer (se pkt. 5.2). Tæt kontrol af patienter med disse risikofaktorer anbefales.

Hvis de målte aminotransferaseniveauer (ASAT eller ALAT) er > 3 x 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 daglig) eller reduceret dosis (100 mg to gange daglig), 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.

Blødning

Vaskulær endotelial vækstoffaktor-receptorhæmning (VEGFR-hæmning) kan være forbundet med en øget risiko for blødning. I INPULSIS-studierne med Ofev var andelen af patienter, der fik

blødningshændelser, lidt højere i Ofev-gruppen (10,3 %) end i placebogruppen (7,8 %). Den hyppigste blødningshændelse var ikke- alvorlig epistaxis. Alvorlige blødningshændelser forekom med lav og samme hyppighed i de 2 behandlingsgrupper (placebo: 1,4 %; Ofev: 1,3 %).

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 INPULSIS-studierne. 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. Blødningshændelser set i perioden efter markedsføringen omfatter, men er ikke begrænset til, mave-tarm-kanalen, åndedrætsorganerne og centralnervesystemet, og hyppigst mave-tarm-kanalen.

Arterielle tromboemboliske hændelser

Patienter med nyligt myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen blev ekskluderet fra INPULSIS-studierne. Arterielle tromboemboliske hændelser blev indberettet hos 0,7 % af patienterne i placebogruppen og hos 2,5 % af patienterne i nintedanib-gruppen. Mens uønskede hændelser, der afspejlede iskæmisk hjertesygdom, var jævnt fordelt mellem nintedanib- og placebogrupperne, oplevede en højere procentdel af patienterne i nintedanib-gruppen myokardieinfarkt (1,6 %) sammenlignet med placebogruppen (0,5 %). 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.

Venøs tromboemboli

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

Gastrointestinal perforation

I INPULSIS-studierne var hyppigheden af patienter med perforation meget lav i begge behandlingsgrupper; 0 % placebo, 0,03 % Ofev (involverede to patienter). På grund af nintedanibs virkningsmekanisme kan patienter have en øget risiko for gastrointestinal perforation. 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.

Sårhelingskomplikationer

Der blev ikke observeret øget risiko for forringet sårheling i INPULSIS-studierne. 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

Samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon blev undersøgt i et parallelgruppestudie hos japanske patienter med IPF. Fireogtyve patienter blev behandlet i 28 dage med 150 mg nintedanib to gange daglig (13 patienter fik nintedanib i tillæg til kronisk behandling med pirfenidon i standarddoser; 11 patienter fik kun nintedanib). På grund af den korte varighed af samtidig

eksponering og det lave antal patienter kan der ikke drages nogen konklusion vedrørende fordele/risici ved kombinationen.

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-enzym

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-enzym 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.

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. De skal informeres om at anvende sikker prævention under behandlingen med Ofev og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis. Da nintedanibs virkning på kontrceptivas metabolisme og virkning ikke er undersøgt, skal en barrieremetode anvendes som en ekstra præventionsmetode for at undgå graviditet.

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.

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 hun gøres opmærksom på den mulige risiko for fosteret. Ophør af behandlingen med Ofev bør overvejes.

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 daglig (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 eller betjener maskiner under behandling med Ofev.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Nintedanib er blevet undersøgt i kliniske studier med 1.529 patienter, der lider af IPF. De sikkerhedsdata, der er inkluderet i det følgende, er baseret på de to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier med 1.061 patienter, hvor behandling med nintedanib 150 mg to gange daglig sammenlignes med placebo i 52 uger (INPULSIS-1 og INPULSIS-2).

De hyppigst indberettede bivirkninger forbundet med nintedanib omfattede diarré, kvalme og opkastning, abdominalsmerter, nedsat appetit, vægttab og forhøjede leverenzymmer.

Vedrørende håndtering af udvalgte bivirkninger henvises også til pkt. 4.4.

Oversigt over bivirkninger, opstillet i tabelform

Nedenstående tabel er en oversigt over bivirkninger i henhold til MedDRA-systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori.

Tabel 1 opsummerer hyppigheden for bivirkninger, der blev indberettet i nintedanib-grupperne (638 patienter) i de to placebokontrollerede kliniske fase III-studier af 52 ugers varighed eller efter markedsføring.

Følgende hyppighedskategorier er defineret vha. 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).

Inden for de enkelte hyppighedskategorier er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger efter hyppighedskategori

Hyppighed	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100 < 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000 < 1/100$)
Systemorganklasse			
Blod- og lymfesystem			Trombocytopeni
Metabolisme og ernæring		Vægttab Nedsat appetit	Dehydrering
Vaskulære sygdomme		Blødning (se pkt. 4.4)	Hypertension
Mave-tarm-kanalen	Diarré Kvalme Abdominalsmerter	Opkastning	Pancreatitis
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzymmer	Forhøjet alaninamino-transferase (ALAT) Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) Forhøjet gamma-glutamyl-transferase (GGT)	Lever-skade forårsaget af lægemidlet Hyperbilirubinæmi Forhøjet basisk fosfatase (ALKP) i blodet

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*Diarré*

Diarré blev rapporteret hos 62,4 % af de patienter, der blev behandlet med nintedanib. Bivirkningen blev indberettet som værende af alvorlig intensitet hos 3,3 % af de patienter, der blev behandlet med nintedanib. Hos mere end to tredjedel af de patienter, der fik diarré, var første forekomst allerede i de første tre måneder af behandlingen. Diarré førte til permanent seponering hos 4,4 % af patienterne; hos resten blev bivirkningen behandlet med obstipantia, dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse (se pkt. 4.4).

Forhøjede leverenzymmer

Der blev rapporteret om forhøjede leverenzymmer (se pkt. 4.4) hos 13,6 % af de patienter, der blev behandlet med nintedanib. 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 leverenzymmer henvises til henholdsvis pkt. 4.4 og 4.2.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger 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 daglig 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. Nintedanib binder kompetitivt til disse receptors ATP-bindende lommer og blokerer den intracellulære signalvej. Endvidere hæmmer nintedanib Flt-3 (Fms-lignende tyrosinproteinkinase), Lck (lymfocyt-specifik tyrosinproteinkinase), Lyn (tyrosinproteinkinase lyn) og Src (proto-onkogen tyrosinproteinkinase src) -kinaser.

Farmakodynamisk virkning

Nintedanib hæmmer aktiveringen af FGFR- og PDGFR-signaleringskaskader, som er en væsentlig del af proliferation, migration og differentering af lungefibroblaster/myofibroblaster, som er de kendetegnende celler i patogenese for idiopatisk lungefibrose. Den mulige virkning af VEGFR-hæmning vha. nintedanib og nintedanibs antiangiogene aktivitet på IPF-patogenese er på nuværende tidspunkt ikke fuldt klarlagt. I prækliniske sygdomsmodeller af lungefibrose udviser nintedanib potent antifibrotisk og antiinflammatorisk aktivitet. Nintedanib hæmmer proliferation, migration og transformation af fibroblast til myofibroblast af humane lungefibroplaster fra patienter med IPF.

Klinisk virkning og sikkerhed

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 daglig 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 2 for individuelle og samlede studieresultater.

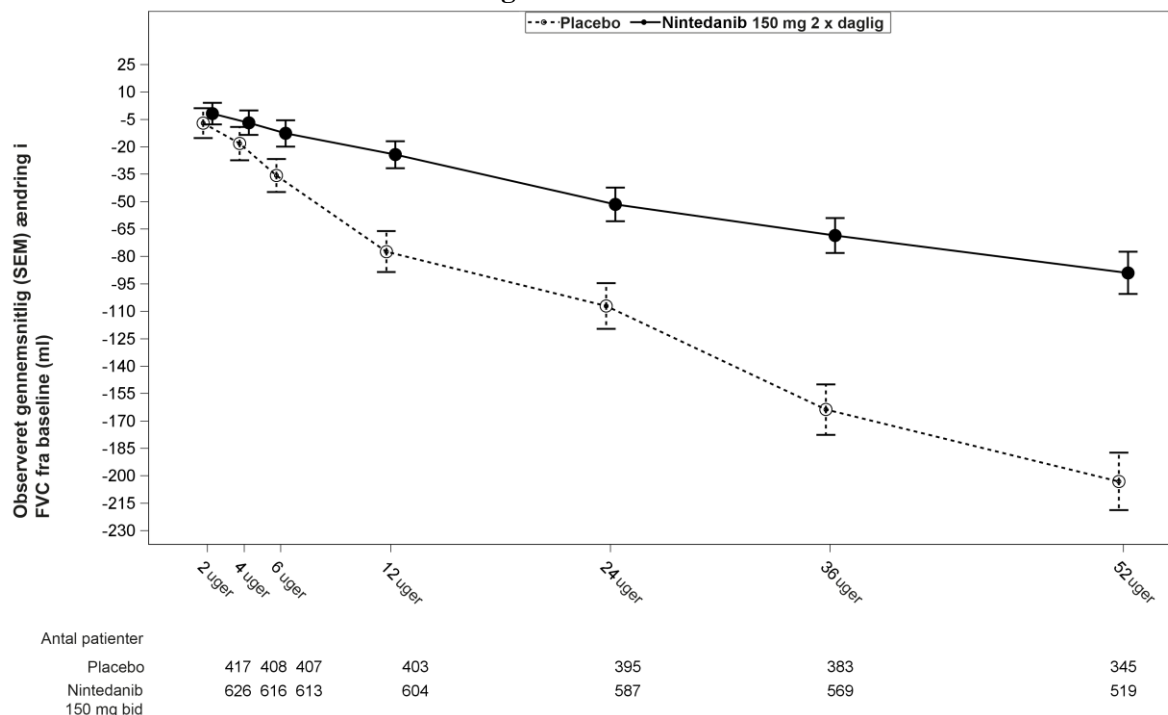
Tabel 2: Årlig grad af forværring i FVC (ml) i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og deres samlede data - *treated set*

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig
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						

Nintedanibs velfunderede virkning på reduktionen af den årlige grad af forværring i FVC blev bekræftet i alle præ-specificerede sensitivitetsanalyser. Hos patienter, hvor data mangler, antager den primære analyse, at faldet i FVC efter den sidste observerede værdi vil være sammenligneligt med faldet hos andre patienter i den samme behandlingsgruppe. 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.

Endvidere blev der observeret lignende effekt på andre endepunkter vedrørende lungefunktionen, f.eks. ændring fra *baseline* i FVC i uge 52 og FVC-responderanalyser, der yderligere understøttede nintedanibs forsinkende effekt på sygdomsprogression. 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 daglig

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 3 for individuelle og samlede studieresultater.

Tabel 3: 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 daglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig
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

¹ Responderpatienter 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.

² Baseret 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 4: 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 daglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig
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 SGRQ-score i uge 52

Den samlede score for SGRQ, der måler livskvalitet (*health related quality of life*, HRQoL), blev analyseret ved uge 52. I INPULSIS-2 havde patienterne, der fik placebo, en større stigning i den samlede SGRQ-score fra *baseline* sammenlignet med patienter, der fik nintedanib 150 mg to gange daglig. Forværringen af HRQoL var mindst i nintedanib-gruppen; forskellen mellem behandlingsgrupperne var statistisk signifikant (-2,69 %; 95 % CI:-4,95;-0,43; p=0,0197).

I INPULSIS-1 var forbedringen fra *baseline* i den samlede SGRQ-score i uge 52 sammenlignelig mellem nintedanib og placebo (forskel mellem behandlingsgrupperne:-0,05; 95 % CI:-2,50-2,40; p=0,9657). I INPULSIS-studiernes samlede analyse var den estimerede middelændring fra *baseline* i den samlede SGRQ-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-2-studiet var risikoen for den første akutte IPF-eksacerbation i løbet af 52 uger signifikant reduceret hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med placebo; i INPULSIS-1-studiet var der ingen forskel mellem behandlingsgrupperne. 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 5 for individuelle og samlede studieresultater.

Tabel 5: 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 daglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig
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
<i>Hazard</i> 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.						

Alle uønskede hændelser ved akut IPF-eksacerbation, der blev indberettet af investigatoren, blev vurderet af en blindet evalueringskomité. En præspecificeret sensitivitetanalyse af tiden til første 'bekræftede' eller 'formodede' vurderede akutte IPF-eksacerbation blev udført på de samlede data. 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). Dette indikerer, at risikoen for at få en første akut IPF-eksacerbation statistisk var signifikant lavere i nintedanib-gruppen end i placebogruppen på et hvilket som helst tidspunkt.

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 6: 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 gangedaglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig	Placebo	Ofev 150 mg to gange daglig
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
Hazard ratio 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.						

Understøttende evidens fra resultaterne fra fase-II-studiet (1199.30) Ofev 150 mg to gange daglig
Yderligere evidens for effekt ses i det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase-II-dosisbestemmelsesstudie, der inkluderede en gruppe, der fik nintedanib i en dosis på 150 mg to gange daglig.

Det primære endepunkt, hastigheden af forværring i FVC i løbet af 52 uger, var lavere i nintedanib-gruppen (-0,060 l/år, N=84) end i placebogruppen (-0,190 l/år, N=83). Den estimerede forskel mellem behandlingsgrupperne var 0,131 l/år (95 % CI 0,027-0,235). Forskellen mellem behandlingsgrupperne nåede nominel statistisk signifikans (p=0,0136).

Den estimerede middelændring fra *baseline* i den samlede SGRQ-score i uge 52 var 5,46 for placebo, hvilket indikerer en forværring af livskvalitet, og -0,66 for nintedanib, hvilket indikerer en stabil livskvalitet. Den estimerede middelforskel for nintedanib sammenlignet med placebo var -6,12 (95 % CI: -10,57; -1,67; p=0,0071).

Antallet af patienter med akutte IPF-eksacerbationer i løbet af 52 uger var lavere i nintedanib-gruppen (2,3 %, N=86) sammenlignet med placebo (13,8 %, N=87). Den estimerede *hazard ratio* for nintedanib *versus* placebo var 0,16 (95 % CI 0,04-0,71; p=0,0054).

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 daglig 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 daglig og 150-300 mg to gange daglig). *Steady state* plasmakoncentrationer blev opnået senest inden for en uge efter dosering.

Eksponeringen 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 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 eksponeeringen 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 lille parallelgruppestudie af japanske patienter med IPF (13 patienter fik nintedanib i tillæg til kronisk behandling med pirfenidon i standarddoser; 11 patienter fik nintedanib alene) faldt eksponeringen for nintedanib til 68,3 % baseret på AUC og til 59,2 % baseret på C_{max} efter samtidig administration med pirfenidon sammenlignet med administration af nintedanib alene. Nintedanib havde ingen virkning på pirfenidons farmakokinetik (se pkt. 4.4).

5.3 Prækliniske 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 vægttab blev observeret i toksicitetsstudier hos ikke-ognavere.

Der var ingen evidens for forhøjede leverenzymers hos rotter, hunde eller cynomolgusaber. Let forhøjede leverenzymers, 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 daglig (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 daglig.

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 Hjælpemidler

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 Uforligneligheder

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 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

Begge 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)

EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002
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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

20. juli 2017

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