

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nintedanib Zentiva 100 mg pehmeät kapselit

Nintedanib Zentiva 150 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nintedanib Zentiva 100 mg pehmeät kapselit

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia

Nintedanib Zentiva 150 mg pehmeät kapselit

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli).

Nintedanib Zentiva 100 mg pehmeät kapselit

Persikanvärinen, läpikuultamaton, pitkänomainen kapseli, joka sisältää keltaista viskoosia suspensiota, ja johon on painettu punaisella musteella ”NT 100”, ja jonka pituus on noin 16 mm.

Nintedanib Zentiva 150 mg pehmeät kapselit

Ruskea, läpikuultamaton, pitkänomainenkapseli, joka sisältää keltaista viskoosia suspensiota, ja johon on painettu punaisella musteella ”NT 150”, ja jonka pituus on noin 17 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nintedanib Zentiva on tarkoitettu aikuisille idiopaattisen keuhkofibroosin (IPF) hoitoon.

Nintedanib Zentiva on tarkoitettu aikuisille myös muiden kroonisten, fenotyypiltään etenevien fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien (ILD) hoitoon (ks. kohta 5.1).

Nintedanib Zentiva on tarkoitettu aikuisille systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (SSc-ILD) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta niiden sairauksien hoidosta, joihin Nintedanib Zentiva on hyväksytty.

Annostus

Aikuiset

Suositteltu annos on 150 mg nintedanibia kahdesti vuorokaudessa. Annokset otetaan noin 12 tunnin välein.

100 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa suositellaan käytettäväksi ainoastaan potilaille, jotka eivät siedä 150 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa.

Jos annos jää väliin, hoitoa jatketaan suositellulla annoksella tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Jos yksi annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta. Suositeltua 300 mg:n enimmäisvuorokausiannosta ei saa ylittää.

Annosmuutokset

Nintedanib Zentiva-valmisteen haittavaikutusten hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) oireenmukaisen hoidon lisäksi annosta voidaan pienentää ja hoito voidaan tarvittaessa keskeyttää väliaikaisesti, kunnes kyseinen haittavaikutus on lievittynyt niin, että hoitoa voidaan jatkaa. Nintedanib Zentiva-hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) tai pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille). Jos aikuispotilas ei siedä 100 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa, Nintedanib Zentiva-hoito pitää lopettaa.

Jos potilaalla esiintyy pitkittynyttä ripulia, pahoinvointia ja/tai oksentelua asianmukaisesta tukihoidosta (mm. antiemeettisestä hoidosta) huolimatta, annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) tai täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille). Jos potilaalla on pitkittynyttä, vaikeata ripulia, pahoinvointia ja/tai oksentelua oireenmukaisesta hoidosta huolimatta, Nintedanib Zentiva-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Jos hoito joudutaan keskeyttämään aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) tai alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) kohoamisen takia ($> 3 \times$ viitealueen yläraja (ULN)), Nintedanib Zentiva-hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) transaminaasiarvojen palattua lähtötasolle. Myöhemmin annosta voidaan nostaa täyteen annokseen (150 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden kohdalla ei havaittu yleisesti ottaen eroja lääkkeen turvallisuudessa ja tehossa. Annosta ei tarvitse muuttaa *a priori* iäkkäille potilaille. 75-vuotiaiden ja tätä vanhempien potilaiden annosta on todennäköisemmin tarpeen pienentää haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Aloituseräannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nintedanibin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla (Child Pugh A) suositeltu Nintedanib Zentiva-annos on 100 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A) on hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista harkittava haittavaikutusten hoitamiseksi. Nintedanibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on Child Pugh -luokan B tai C maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa (Child Pugh B) ja vaikeaa (Child Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa Nintedanib Zentiva-valmisteella ei suositella (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Nintedanibia ei pidä käyttää lasten hoitoon (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Antotapa

Nintedanib Zentiva-kapselit otetaan suun kautta. Kapselit otetaan aterian yhteydessä ja ne niellään kokonaisina veden kera. Kapseleita ei saa pureskella. Kapselia ei saa avata tai murskata, jotta kapselien käsittelijät eivät altistuisi tahattomasti (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys nintedanibille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Raskaus (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maha-suolikanavan häiriöt

Ripuli

Kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) ripuli oli yleisin maha-suolikanavan haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla haittavaikutus oli vaikeusasteeltaan lievä tai kohtalainen ja ilmeni ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä on ilmoitettu vakavista, nestehukkaan ja elektrolyyttihäiriöihin johtaneista ripulitapauksista. Potilaita on hoidettava heti ensimerkkien ilmaannuttua riittävällä nesteytyksellä ja ripulilääkkeillä, esim. loperamidilla. Oireet saattavat vaatia annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä. Nintedanib Zentiva-hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella tai täydellä annoksella (ks. kohta 4.2 Annosmuutokset). Jos potilaalla on pitkittynyt, vaikea ripuli oireenmukaisesta hoidosta huolimatta, Nintedanib Zentiva-hoito on lopetettava.

Pahoinvointi ja oksentelu

Pahoinvointi ja oksentelu olivat usein raportoituja maha-suolikanavan haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla pahoinvointi ja oksentelu oli vaikeusasteeltaan lievää tai kohtalaista. Kliinisissä tutkimuksissa pahoinvoinnin takia Nintedanib Zentiva-hoidon lopetti enintään 2,1 % potilaista ja oksentelun takia enintään 1,4 % potilaista.

Jos oireet pitkittyvät asianmukaisesta tukihoidosta (mm. antiemeettisestä hoidosta) huolimatta, annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella tai täydellä annoksella (ks. kohta 4.2 Annosmuutokset). Jos potilaalla on pitkittyneitä, vaikeita oireita, Nintedanib Zentiva-hoito on lopetettava.

Maksan toiminta

Nintedanibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu keskivaikeaa (Child Pugh B) tai vaikeaa (Child Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi Nintedanib Zentiva-valmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2). Koska altistus kasvaa, haittavaikutusten riski saattaa kasvaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia aikuispotilaita (Child Pugh A) on hoidettava pienemmällä Nintedanib Zentiva-annoksella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Nintedanibihoidon yhteydessä on todettu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, mukaan lukien vaikea kuolemaan johtanut maksavaurio. Suurin osa maksatapahtumista ilmenee hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana. Siksi maksan transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on tutkittava ennen Nintedanib Zentiva- hoidon aloittamista ja hoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Tämän jälkeen potilaita on seurattava säännöllisesti hoidon seuraavien kahden kuukauden aikana ja tämän jälkeen määrääjain esim. jokaisella potilaskäynnillä tai kliinisen tarpeen mukaan.

Maksaentsyymiarvojen (ALAT, ASAT, veren alkalinen fosfataasi (AFOS), gammaglutamyyli transferaasi (GT), ks. kohta 4.8) ja bilirubiinipitoisuuden nousut olivat useimmissa tapauksissa palautuvia annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Jos transaminaasipitoisuuksien (ASAT tai ALAT) havaitaan kohonneen $> 3 \times \text{ULN}$, suositellaan annoksen pienentämistä tai Nintedanib Zentiva-hoidon keskeyttämistä. Potilaan vointia on seurattava tarkasti. Kun transaminaasiarvot ovat palautuneet lähtötasolle, Nintedanib Zentiva-hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella tai se voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, joka voidaan

myöhemmin nostaa täydeksi annokseksi (ks. kohta 4.2 Annosmuutokset). Jos maksaentsyymipitoisuuksien kohoamiseen liittyy maksavaurion kliinisiä oireita tai löydöksiä, kuten keltaisuutta, Nintedanib Zentiva-hoito on lopetettava pysyvästi. Maksaentsyymipitoisuuksien kohoamisen muut mahdolliset syyt on tutkittava.

Aikuispotilailla, joiden kehonpaino on pieni (< 65 kg), aasialaisilla potilailla ja naispotilailla on suurempi maksaentsyymiarvojen kohoamisen riski. Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa potilaan ikään, mikä saattaa myös lisätä maksaentsyymiarvojen kohoamisen riskiä (ks. kohta 5.2). Tarkka seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on näitä riskitekijöitä.

Munuaisten toiminta

Nintedanibin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toimintahäiriötä/vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava nintedanibihoidon aikana, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä niihin potilaisiin, joilla on munuaisten toimintahäiriön/vajaatoiminnan riskitekijöitä. Hoidon mukauttamista on harkittava, jos potilaalla ilmenee tai potilaalle kehittyy munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta (ks. kohta 4.2, Annosmuutokset).

Verenvuoto

Verisuonten endoteelikasvutekijän reseptorin (VEGFR) estoon voi liittyä kohonnut verenvuotoriski.

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla tiedettiin olevan verenvuotoriski. Tämä koski myös potilaita, joilla oli perinnöllinen verenvuotoalttius tai jotka saivat täysiannoksista antikoagulaatiohoitoa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu sekä ei-vakavista verenvuototapauksista että vakavista verenvuototapauksista (sekä potilailla, jotka saavat antikoagulaatiohoitoa tai muita mahdollisesti verenvuotoa aiheuttavia lääkevalmisteita, että potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkevalmisteita), joista jotkut johtivat kuolemaan. Siksi näitä potilaita saa hoitaa Nintedanib Zentiva-valmisteella ainoastaan, jos odotettavissa oleva hyöty ylittää mahdollisen riskin.

Tromboemboliset valtimotapahtumat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut äskettäin sydäninfarkti tai aivohalvaus. Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla raportoitiin tromboembolisia valtimotapahtumia harvoin (INPULSIS-tutkimuksessa nintedanibi 2,5 % vs. lumelääke 0,7 %; INBUILD-tutkimuksessa nintedanibi 0,9 % vs. lumelääke 0,9 %; SENSISCIS-tutkimuksessa nintedanibi 0,7 % vs. lumelääke 0,7 %). INPULSIS- tutkimuksessa sydäninfarktiin saaneiden potilaiden prosentuaalinen osuus oli suurempi nintedanibi-ryhmässä (1,6 %) kuin lumeryhmässä (0,5 %), kun taas iskeemiseen sydänsairauteen liittyvät haittatapahtumat jakautuivat tasaisesti nintedanibi- ja lumeryhmän välillä. INBUILD-tutkimuksessa sydäninfarktien yleisyys oli vähäistä: nintedanibi 0,9 % vs. lumelääke 0,9 %. SENSISCIS-tutkimuksessa sydäninfarktien yleisyys oli vähäistä lumeryhmässä (0,7 %), eikä niitä havaittu nintedanibi-ryhmässä.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, mukaan lukien tiedossa oleva sepelvaltimotauti. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy akuutin sydänlihaskemian merkkejä tai oireita.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Nintedanib Zentiva-hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa nintedanibihoitoa saaneilla potilailla ei havaittu kohonnutta tromboembolisten laskimotapahtumien riskiä. Nintedanibin vaikutusmekanismiin takia potilailla saattaa olla kohonnut tromboembolisten tapahtumien riski.

Maha-suolikanavan perforaatiot ja iskeeminen koliitti

Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla perforaation yleisyys oli molemmissa hoitoryhmissä

enintään 0,3 %. Nintedanibin vaikutusmekanismin takia potilailla saattaa olla kohonnut maha-suolikanavan perforaatioiden riski. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu maha-suolikanavan perforaatioista ja iskeemisistä koliiteista, joista jotkut johtivat kuolemaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalle on tehty aiemmin vatsan alueen leikkaus, jos hän on sairastanut peptisen haavauman tai divertikkelitaudin tai jos hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai tulehduskipulääkehoitoa. Nintedanib Zentiva-hoidon saa aloittaa aikaisintaan 4 viikon kuluttua vatsan alueen leikkauksesta. Nintedanib Zentiva-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan perforaatio tai iskeeminen koliitti. Poikkeustapauksissa Nintedanib Zentiva-hoito voidaan aloittaa uudestaan, kun iskeeminen koliitti on täysin parantunut ja kun potilaan tila ja muut riskitekijät on arvioitu huolellisesti.

Nefroottinen proteinuria ja tromboottinen mikroangiopatia

Hyvin harvoja nefroottisen proteinurian tapauksia, joihin liittyi tai ei liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Yksittäisissä tapauksissa histologiset löydökset sopivat glomerulaariseen mikroangiopatiaan, johon liittyi tai ei liittynyt munuaisten veritulppia. Oireiden korjaantumista on todettu nintedanibihoidon lopettamisen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa proteinuria ei korjaantunut täysin. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy nefroottisen oireyhtymän merkkejä tai oireita.

Tromboottista mikroangiopatiaa (TMA) on liittynyt VEGF-reitin estäjien, ja hyvin harvoissa tapauksissa myös nintedanibin, käyttöön. Jos nintedanibia saavalla potilaalla havaitaan TMA:han liittyviä laboratoriolöydöksiä tai kliinisiä löydöksiä, on nintedanibihoidon lopetettava ja potilas tutkittava huolellisesti TMA:n varalta.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu joitakin posteriorisen reversiibelin enkefalopatiaoireyhtymän (PRES) tapauksia.

PRES on neurologinen häiriö (vahvistetaan magneettikuvauksella), joka voi ilmetä päänsärkynä, hypertensiona, näköhäiriönä, kouristuskohtauksina, letargiana, sekavuutena ja muina visuaalisina ja neurologisina häiriönä, ja se voi johtaa kuolemaan. PRES-oireyhtymää on raportoitu muiden VEGF-estäjien käytön yhteydessä.

Nintedanibihoidon on keskeytettävä, jos epäillään PRESiä. Ei tiedetä, voiko nintedanibihoidon aloittaa uudelleen potilaille, joilla on aiemmin ollut PRES, ja tämä on jätettävä lääkärin harkintaan.

Hypertensio

Nintedanib Zentiva-hoito saattaa nostaa verenpainetta. Systemistä verenpainetta on mitattava määräajoin ja kliinisen tarpeen mukaan.

Keuhkoverenpainetauti

Nintedanibin käytöstä keuhkoverenpainetauti sairastaville potilaille on vain vähän tietoja. Potilaat, joilla on merkittävä keuhkoverenpainetauti (sydämen minuutti-indeksi ≤ 2 l/min/m² tai parenteraalinen epoprostenoli/treprostiniili tai merkittävä oikeanpuoleinen sydämen vajaatoiminta), suljettiin pois INBUILD- ja SENCIS-tutkimuksista.

Nintedanib Zentiva-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea keuhkoverenpainetauti. Tarkkaa seuranta suositellaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkoverenpainetauti.

Haavan paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Kliinisissä tutkimuksissa haavojen paranemisen heikentymisen ei havaittu lisääntyneen. Nintedanibi saattaa vaikutusmekanisminsa takia heikentää haavojen paranemista. Erityisiä tutkimuksia nintedanibin vaikutuksesta haavan paranemiseen ei tehty. Nintedanib Zentiva-hoito voidaan siksi aloittaa tai hoitoa voidaan jatkaa (jos se on keskeytetty leikkaustoimenpiteen vuoksi) ainoastaan, kun haavojen on kliinisen arvion perusteella todettu parantuneen riittäväällä tavalla.

Samanaikainen anto pifafenidonin kanssa

Nintedanibin ja pifafenidonin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla. Näistä tuloksista ei saatu näyttöä siitä, että nintedanibin ja pifafenidonin välillä olisi mitään oleellisia

farmakokineettisiä lääkeyhteisvaikutuksia, kun näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 5.2). Molempien lääkevalmisteiden turvallisuusprofiilit ovat samankaltaiset, joten additiivisia haittavaikutuksia, maha-suolikanavan haittatapahtumat ja maksaan kohdistuvat haittatapahtumat mukaan lukien, voi olla odotettavissa. Pirfenidonin samanaikaisen käytön hyöty-riskisuhdetta ei ole vahvistettu.

Vaikutus QT-aikaan

Nintedanibin kliinisessä tutkimusohjelmassa ei havaittu näyttöä QT-ajan pitenemisestä (kohta 5.1). Koska joidenkin tyrosiinikinaasin estäjien tiedetään vaikuttavan QT-aikaan, varovaisuutta on noudatettava annettaessa nintedanibia potilaille, joilla QTc-aika saattaa pidentyä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P-glykoproteiini (P-gp)

Nintedanibi on P-gp:n substraatti (ks. kohta 5.2). Anto yhdessä voimakkaan P-gp:n estäjän ketokonatsolin kanssa lisäsi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 1,61-kertaiseksi ja C_{max} -arvon perusteella 1,83-kertaiseksi erityisessä lääkkeiden yhteisvaikutuksia arvioineessa tutkimuksessa. Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa voimakkaan P-gp:n indusoijan rifampisiinin samanaikainen käyttö vähensi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 50,3 %:iin ja C_{max} -arvon perusteella 60,3 %:iin pelkkään nintedanibiin verrattuna. Jos voimakkaita P-gp:n estäjiä (esim. ketokonatsolia, erytromysiiniä tai siklosporiinia) annetaan samanaikaisesti Nintedanib Zentiva-valmisteeseen kanssa, nintedanibialtistus saattaa kasvaa. Tällaisissa tapauksissa potilasta on seurattava tarkasti nintedanibin siedettävyyden suhteen. Nintedanibihoidon keskeyttäminen, annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen voi olla välttämätöntä haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Voimakkaat P-gp:n indusoijat (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma) saattavat vähentää nintedanibialtistusta. Samanaikaisessa käytössä on harkittava jonkun muun lääkevalmisteeseen käyttöä, jonka mahdollinen P-gp:tä indusoiva vaikutus on hyvin pieni tai sitä ei ole lainkaan.

CYP-entsyymit

Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti. Nintedanibi ja sen metaboliitit, vapaa happo-osa BIBF 1202 ja sen glukuronidimuoto BIBF 1202 -glukuronidi, eivät estäneet eivätkä indusoineet CYP-entsyymejä prekliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.2). Näin ollen nintedanibin ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutusten todennäköisyys CYP-metabolian perusteella on pieni.

Samanaikainen anto muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nintedanibin ja suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö ei muuttanut suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa oleellisesti (ks. kohta 5.2).

Nintedanibin samanaikainen anto bosentaanin kanssa ei muuttanut nintedanibin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Raskauden ehkäisy

Nintedanibi voi aiheuttaa haittaa ihmisen sikiölle (ks. kohta 5.3). Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskautta Nintedanib Zentiva-hoidon aikana ja käyttämään erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoitoa aloitettaessa, hoidon aikana sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Nintedanib Zentiva-annoksen jälkeen. Nintedanibi ei vaikuta oleellisesti etinyyliestradiolin ja levonorgestrelin pitoisuuksiin plasmassa (ks. kohta 5.2). Oksentelu ja/tai ripuli tai muut imeytymiseen mahdollisesti vaikuttavat sairaudet saattavat heikentää suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Jos tällaisia sairaustiloja esiintyy suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla, heidän tulisi käyttää jotakin muuta erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää.

Raskaus

Nintedanibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa, mutta prekliinisissä eläinkokeissa vaikuttavalla aineella on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Koska nintedanibi voi aiheuttaa haittaa myös ihmisikiölle, sitä ei pidä käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3), ja naiselle on tehtävä raskaudesta ennen Nintedanib Zentiva-hoitoa ja hoidon aikana, jos tarpeen.

Naispotilaita on neuvottava kertomaan lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos he tulevat raskaaksi Nintedanib Zentiva-hoidon aikana.

Jos potilas tulee raskaaksi Nintedanib Zentiva-hoidon aikana, hoito on lopetettava ja potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nintedanibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että pieni määrä nintedanibia ja sen metaboliitteja ($\leq 0,5\%$ annetusta annoksesta) erittyi maitoon imettävillä rotilla. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava nintedanibihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Prekliinisten tutkimusten perusteella ei ole näyttöä miesten hedelmällisyyden heikentymisestä (ks. kohta 5.3). Subkroonista ja kroonista toksisuutta koskevien tutkimusten perusteella naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt, kun systeeminen altistus oli verrattavissa ihmisen suurimmalla suositusannoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa) aiheutuvaan altistukseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nintedanib Zentiva-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita nintedanibihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadun kokemuksen perusteella nintedanibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, vatsakipu, ruokahalun heikentyminen, painon lasku ja maksaentsyymiarvojen nousu.

Tietoa valikoitujen haittavaikutusten hoidosta, ks. kohta 4.4.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on yhteenveto lääkehaittavaikutuksista MedDRA:n elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Yhteenveto haittavaikutuksista esiintymistiheyden mukaan

Elinjärjestelmäluokka suositeltu termi	Idiopaattinen keuhkofibroosi	Esiintyvyys	
		Muut krooniset, fenotyypiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet	Systeemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus
Veri ja imukudos			
Trombosytopenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ruokahalun heikentyminen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen

Nestehukka	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Sydän			
Sydäninfarkti	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Verisuonisto			
Verenvuoto (ks. kohta 4.4)	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Hypertensio	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Oksentelu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Koliitti	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi			
Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kohonnut gammaglutamyyliaminyltransferaasi (GT)	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Kohonnut veren alkalinen fosfataasi (AFOS)	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος			
Ihottuma	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Alopesia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatie			
Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)	Tuntematon	Tuntematon	Melko harvinainen
Proteinuria	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hermosto			
Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiooireyhtymä	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ripuli

Kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) ripuli oli yleisin raportoitu maha-suolikanavan tapahtuma. Useimmilla potilailla se oli voimakkuudeltaan lievä tai kohtalainen. Useampi kuin kaksi kolmesta

ripulioireita saaneesta potilaasta kertoi oireiden alkaneen jo kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Useimmilla potilailla ripuli hoidettiin ripulilääkkeillä, pienentämällä annosta tai keskeyttämällä hoito (ks. kohta 4.4). Taulukossa 2 esitetään yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista ripulitapahtumista:

Taulukko 2: Ripulin esiintyminen kliinisissä tutkimuksissa 52 viikon aikana

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Lumelääke	Nintedanibi	Lumelääke	Nintedanibi	Lumelääke	Nintedanibi
Ripuli	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Vaikea ripuli	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Nintedanibi-annoksen pienentämiseen johtanut ripuli	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Nintedanibi-hoidon lopettamiseen johtanut ripuli	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen

INPULSIS-tutkimuksissa maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.4) raportoitiin 13,6 %:lla nintedanibihoitoa saaneista potilaista ja 2,6 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. INBUILD-tutkimuksessa maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista raportoitiin 22,6 %:lla nintedanibihoitoa saaneista potilaista ja 5,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. SENSCIS-tutkimuksessa maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista raportoitiin 13,2 %:lla nintedanibihoitoa saaneista potilaista ja 3,1 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen oli palautuvaa, eikä siihen liittynyt kliinisesti ilmeistä maksasairautta. Lisätietoa erityisryhmistä, ripulia ja maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista koskevista suositelluista toimenpiteistä ja annosmuutoksista, ks. kohdat 4.4 ja 4.2.

Verenvuoto

Kliinisissä tutkimuksissa verenvuodon yleisyys oli joko hieman suurempi nintedanibi-hoitoa saaneilla potilailla tai samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (INPULSIS-tutkimuksessa nintedanibi 10,3 % vs. lumelääke 7,8 %; INBUILD-tutkimuksessa nintedanibi 11,1 % vs. lumelääke 12,7 %; SENSCIS-tutkimuksessa nintedanibi 11,1 % vs. lumelääke 8,3 %). Ei-vakava nenäverenvuoto oli yleisin raportoitu verenvuototapahtuma. Vakavien verenvuototapahtumien yleisyys oli vähäistä molemmissa hoitoryhmissä (INPULSIS-tutkimuksessa nintedanibi 1,3 % vs. lumelääke 1,4 %; INBUILD-tutkimuksessa nintedanibi 0,9 % vs. lumelääke 1,5 %; SENSCIS-tutkimuksessa nintedanibi 1,4 % vs. lumelääke 0,7 %). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoituja verenvuototapahtumia ovat olleet esimerkiksi maha-suolikanavan, hengityselinten ja keskushermoston verenvuodot, joista maha-suolikanavan verenvuodot ovat olleet yleisimpiä (ks. kohta 4.4).

Proteinuria

Kliinisissä tutkimuksissa proteinurian yleisyys oli vähäistä ja samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (INPULSIS-tutkimuksessa nintedanibi 0,8 % vs. lumelääke 0,5 %; INBUILD-tutkimuksessa nintedanibi 1,5 % vs. lumelääke 1,8 %; SENSCIS-tutkimuksessa nintedanibi 1,0 % vs. lumelääke 0,0 %).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu nefroottista oireyhtymää. Hyvin harvoja nefroottisen proteinurian tapauksia, joihin liittyi tai ei liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Yksittäisissä tapauksissa histologiset löydökset sopivat glomerulaariseen mikroangiopatiaan, johon liittyi tai ei liittynyt munuaisten veritulppia. Oireiden korjaantumista on todettu nintedanibihoitoa lopettamisen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa proteinuria ei korjaantunut täysin. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy nefroottisen oireyhtymän merkkejä tai oireita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Nintedanibin turvallisuudesta pediatriassa potilailla on vain vähän tietoa.

Yhteensä 39 iältään 6–17-vuotiasta potilasta sai hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 24 viikon pituisessa tutkimuksessa, jonka jälkeen nintedanibihoitoa annettiin avoimesti vaihtelevan pituisia aikoja (ks. kohta 5.1). Idiopaattista keuhkofibroosia, muita kroonisia, fenotyypiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia ja systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta sairastavilla aikuispotilailla todettua turvallisuusprofiilia vastaavasti yleisimpiä nintedanibihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia lumekontrolloidun jakson aikana olivat ripuli (38,5 %), oksentelu (26,9 %), pahoinvointi (19,2 %), vatsakipu (19,2 %) ja päänsärky (11,5 %).

Nintedanibihoidon yhteydessä raportoituja maksan ja sapen häiriöitä lumekontrolloidun jakson aikana olivat maksavaurio (3,8 %) ja maksan toimintakoearvojen nousu (3,8 %). Vähäisten tietojen vuoksi ei tiedetä varmasti, onko lääkkeen aiheuttaman maksavaurion riski samaa luokkaa lapsilla ja aikuisilla (ks. kohta 4.4).

Prekliinisten löydösten perusteella pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa seurattiin luustoa, kasvua ja hampaiden kehitystä (ks. kohta 5.3) mahdollisina riskeinä. Mahdollista vaikutusta kasvuun ja hampaiden kehitykseen ei tunneta (ks. kohta 5.1).

Pediatriasta potilaista ei ole saatavilla pitkäaikaisturvallisuutta koskevia tietoja. Kasvuun, hampaiden kehitykseen ja murrosikään kohdistuvaan vaikutukseen ja maksavaurion riskiin liittyy epävarmuustekijöitä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55 00034
FIMEA

4.9 Yliannostus

Nintedanibin yliannostukseen ei ole olemassa erityistä vastalääkettä eikä hoitoa. Onkologisessa tutkimusohjelmassa kaksi potilasta sai yliannostuksen, joka oli korkeintaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa enintään kahdeksan päivän ajan. Havaitut haittavaikutukset (maksasyymiarvojen kohoaminen ja maha-suolikanavan oireet) olivat yhdenmukaisia nintedanibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kumpikin potilas toipui näistä haittavaikutuksista. INPULSIS-tutkimuksissa yksi potilas altistui tahattomasti 600 mg/vrk annokselle yhteensä 21 päivän ajan. Yksi ei-vakava haittatapahtuma (nenänielutulehdus) ilmaantui ja hävisi väärän annostuksen käytön aikana. Muita tapahtumia ei raportoitu. Yliannostustilanteessa hoito on keskeytettävä ja yleisiin tukitoimenpiteisiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX09

Vaikutusmekanismi

Nintedanibi on pienimolekyylinen tyrosiinikinaasin estäjä, mukaan lukien seuraavat reseptorit: verihiiutalekasvutekijän reseptori (PDGFR) α ja β , fibroblastikasvutekijän reseptori (FGFR) 1-3 ja verisuonten endoteelikasvutekijän reseptori VEGFR 1-3. Lisäksi nintedanibi estää imusoluspesifistä

tyrosiiniproteiinikinaasia (Lck), tyrosiiniproteiinikinaasia (Lyn), esisyöpägeenin tyrosiiniproteiinikinaasia (Src) ja kantasoluryhmiä stimuloivan kasvutekijän 1 reseptorin (CSF1R) kinaasia. Nintedanibi sitoutuu kilpailevasti näiden kinaasien adenosiinitrifosfaattia (ATP) sitovaan taskuun ja estää solunsisäisiä signaalikaskadeja, joiden on osoitettu olevan osallisina interstitiaalisissa keuhkosairauksissa fibroottisen kudoksen uudelleenmuotoutumisen patogeenisissä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimuksissa, joissa on käytetty ihmissoluja, nintedanibin on osoitettu estävän prosesseja, joiden oletetaan osallistuvan fibroottisen patogeenin käynnistämiseen, pro-fibroottisten välittäjäaineiden vapautumiseen ääreisverenkierron monosyyttisoluista ja makrofagien polarisaatioon vaihtoehtoisesti aktivoituneiksi makrofageiksi. Nintedanibin on osoitettu estävän elinten fibrooseissa keskeisiä prosesseja, fibroblastien proliferaatiota, migraatiota ja muuntumista aktiiviseksi myofibroblastifenotyypiksi sekä soluväliaineen sekreetiota. Eläinkokeista saaduissa idiopaattisen keuhkofibroosin (IPF), systeemisen skleroosin ja systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (SSc/SSc-ILD), nivelreumaan liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (RA-ILD) ja muiden elinten fibroosien malleissa nintedanibi on osoittanut anti-inflammatorisia ja antifibroottisia vaikutuksia keuhkoissa, iholla, sydämessä, munuaisissa ja maksassa. Nintedanibi osoitti myös verisuoniaktiivisuutta. Se vähensi dermaalisten pienten verisuonten endoteelisolujen apoptoosia ja heikensi keuhkoverisuonten uudelleenmuotoutumista vähentämällä verisuonten sileiden lihasten solujen proliferaatiota, keuhkoverisuonten seinämien paksuutta ja tukkeutuneiden keuhkoverisuonten prosentuaalista osuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)

Nintedanibin kliinistä tehoa on tutkittu idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset (INPULSIS-1 (1199.32) ja INPULSIS-2 (1199.34)). Potilaat, joilla nopea vitaalikapasiteetti (FVC) oli lähtötilanteessa < 50 % odotusarvosta tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetti (DLCO, hemoglobiinikorjattu) oli lähtötilanteessa < 30 % odotusarvosta, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan nintedanibi 150 mg - valmistetta tai lumetta kahdesti vuorokaudessa 52 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli FVC:n vuosittainen alenema. Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia olivat Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla ja idiopaattisen keuhkofibroosin ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen kulunut aika.

FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) oli nintedanibia saaneilla potilailla merkittävästi pienempi verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin. Hoidon vaikutus oli yhdenmukainen molemmissa tutkimuksissa. Tutkimuskohtaiset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 3.

Taulukko 3: FVC:n vuosittainen alenema (ml) INPULSIS-1- ja INPULSIS-2 - tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

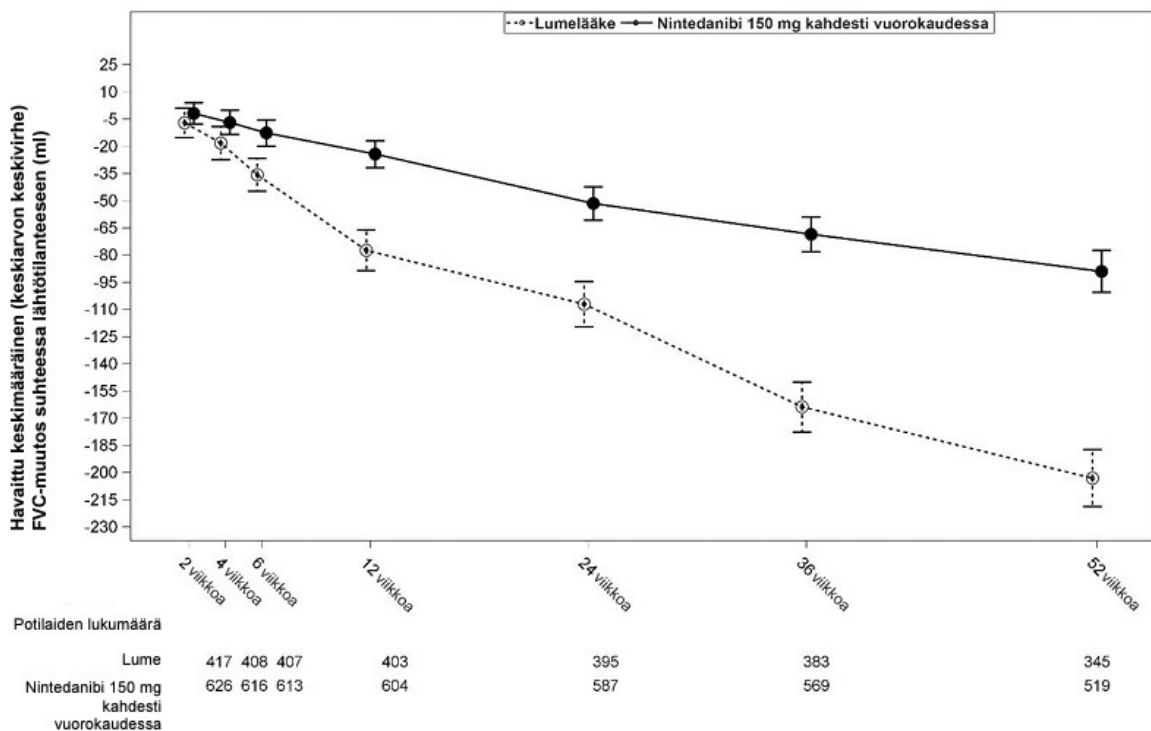
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	204	309	219	329	423	638
Alenema ¹ (keskivirhe) 52 viikon aikana	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Vertailu lumeeseen						

Ero ¹		125,3		93,7		109,9
95 % lv		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-arvo		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Arvio perustuu satunnaiskerroinregressiomalliin. lv: luottamusväli						

Herkkyysanalyysissä, jossa oletettiin, että FVC:n alenema viimeisen havaitun arvon jälkeen potilailla, joilta puuttui tietoja viikolla 52, olisi samankaltainen kuin kaikilla lumeryhmän potilailla, korjattu ero vuosittaisessa alenemassa oli nintedanibi- ja lumeryhmän välillä 113,9 ml/vuosi (95 % lv 69,2; 158,5) INPULSIS-1-tutkimuksessa ja 83,3 ml/vuosi (95 % lv 37,6; 129,0) INPULSIS-2-tutkimuksessa.

Muutoksen kehittyminen suhteessa lähtötilanteeseen ja aikaan kummassakin hoitoryhmässä (INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimusten yhdistetty analyysi), ks. kuva 1.

Kuva 1: Havaitut keskimääräiset (keskiarvon keskivirhe) FVC-muutokset suhteessa lähtötilanteeseen (ml) eri ajankohtina, yhdistetyt INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimukset



FVC-vasteanalyysi

Molemmissa INPULSIS-tutkimuksissa FVC-vasteen saavuttaneiden osuus oli nintedanibiryhmässä merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä. Vasteen saavuttaneiksi määriteltiin potilaat, joiden FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta pieneni absoluuttisesti enintään 5 % (raja-arvo, joka merkitsee kuolleisuusrisikin suurenemista idiopaattisessa keuhkofibroosissa). Tulokset olivat samaa luokkaa analyyseissä, joissa käytettiin varovaisempaa raja-arvoa (10 %). Tutkimuskohtaiset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 4.

Taulukko 4: FVC-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus 52 viikon kohdalla INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Nintedanibi	Lume	Nintedanibi	Lume	Nintedanibi

		150 mg kahdesti vuorokaudessa		150 mg kahdesti vuorokaudessa		150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	204	309	219	329	423	638
5 %:n raja-arvo						
FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Vertailu lumeeseen						
Ristitulosuhde		1,85		1,79		1,84
95 % lv		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-arvo ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 %:n raja-arvo						
FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Vertailu lumeeseen						
Ristitulosuhde		1,91		1,29		1,58
95 % lv		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-arvo ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Vasteen saavuttaneita ovat potilaat, joilla absoluuttinen alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta oli raja-arvosta riippuen enintään 5 % tai enintään 10 % ja joilla FVC arvioitiin 52 viikon kohdalla.

²Perustuu logistiseen regressioon.

Etenemiseen kulunut aika (≥ 10 %:n absoluuttinen pieneneminen FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta tai kuolema)

Etenemisen riski oli kummassakin INPULSIS-tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi pienempi nintedanibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumeella hoidettuihin potilaisiin. Yhdistetyssä analyysissä riskisuhde oli 0,60 viitaten 40 % pienempään etenemisriskiin nintedanibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumeella hoidettuihin potilaisiin.

Taulukko 5: Niiden potilaiden määrä, joilla absoluuttinen pieneneminen FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta oli ≥ 10 % tai jotka menehtyivät 52 viikon aikana, ja aika etenemiseen INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	204	309	219	329	423	638
Tapahtuman kokeneita potilaita, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Vertailu lumeeseen ¹						
p-arvo ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riskisuhde ³		0,53		0,67		0,60
95 % lv		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).

² Perustuu log-rank -testiin.

³ Perustuu Coxin regressiomalliin.

SGRQ-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

INPULSIS-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä lähtötason SGRQ-pisteet olivat nintedanibiryhmässä 39,51 ja lumeryhmässä 39,58. SGRQ-kokonaispistemäärän arvioitu keskimuutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli pienempi nintedanibiryhmässä (3,53) kuin lumeryhmässä (4,96). Hoitoryhmien välinen ero oli -1,43 (95 % lv: -3,09; 0,23; p=0,0923). Kaikkiaan nintedanibin vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun oli SGRQ-kokonaispistein mitattuna kohtalainen. Elämänlaatu heikentyi vähemmän kuin lumehoidossa.

Aika ensimmäiseen äkilliseen idiopaattisen keuhkofibroosin pahenemisvaiheeseen

INPULSIS-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä ensimmäisen äkillisen pahenemisvaiheen riski oli numeerisesti pienempi nintedanibia saaneilla potilailla kuin lumetta saaneilla potilailla. Tutkimuskohtaiset tulokset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 6.

Taulukko 6: Idiopaattisen keuhkofibroosin äkillisen pahenemisvaiheen kokoneiden potilaiden määrä 52 viikon aikana ja aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen. Analyysi, joka perustuu tutkijan raportoimiin tapahtumiin INPULSIS-1- ja INPULSIS-2- tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	204	309	219	329	423	638
Tapahtuman kokoneita potilaita, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Vertailu lumeeseen ¹						
p-arvo ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riskisuhde ³		1,15		0,38		0,64
95 % lv		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
¹ Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).						
² Perustuu log-rank -testiin.						
³ Perustuu Coxin regressiomalliin.						

Ennalta määritellyssä herkkyysanalyysissä vähintään yhden arvioitun pahenemisvaiheen 52 viikon aikana kokoneiden potilaiden määrä oli pienempi nintedanibiryhmässä (1,9 % potilaista) kuin lumeryhmässä (5,7 % potilaista). Kun arvioidaan pahenemisvaihetapahtumaan kulunutta aikaa analysoitiin yhdistettyjen tietojen perusteella, riskisuhteeksi saatiin 0,32 (95 % lv 0,16; 0,65; p=0,0010).

Elossaoloanalyysi

INPULSIS-tutkimusten elossaolotietojen ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä kokonaiskuolleisuus 52 viikon aikana oli nintedanibiryhmässä pienempi (5,5 %) kuin lumeryhmässä (7,8 %). Kuolemaan kuluneen ajan analyysissä riskisuhteeksi saatiin 0,70 (95 % lv 0,43, 1,12; p = 0,1399). Kaikkien elossaolopäätetapahtumien (kuten hoidonaikainen kuolleisuus ja hengityselimiin liittyvä kuolleisuus) tuloksissa oli yhdenmukainen numeerinen ero nintedanibin

eduksi.

Taulukko 7: Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus 52 viikon aikana INPULSIS-1- ja INPULSIS-2 -tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset - hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	204	309	219	329	423	638
Tapahtuman kokoneita potilaita, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Vertailu lumeeseen ¹						
p-arvo ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riskisuhde ³		0,63		0,74		0,70
95 % lv		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).

² Perustuu log-rank -testiin.

³ Perustuu Coxin regressiomalliin.

Pitkäkestoinen nintedanibihoito idiopaattista keuhkofibroosia sairastaville potilaille (INPULSIS-ON)

Nintedanibilla tehtyyn avoimeen jatkotutkimukseen osallistui 734 potilasta, joilla oli idiopaattinen keuhkofibroosi. Potilaat, jotka suorittivat INPULSIS-tutkimuksessa 52 viikon pituisen hoitojakson loppuun, saivat INPULSIS-ON-jatkotutkimuksessa avoimesti nintedanibihoitoa. Sekä INPULSIS-että INPULSIS-ON-tutkimuksissa mukana olleiden nintedanibihoitoa saaneiden potilaiden altistuksen keston mediaani oli 44,7 kuukautta (vaihteluväli 11,9–68,3). Eksploratiivisiin tehon päätetapahtumiin sisältyi FVC:n vuosittainen alenema 192 viikon aikana, joka oli kaikilla hoitoa saaneilla potilailla -135,1 (5,8) ml/vuosi ja yhdenmukainen vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa nintedanibihoitoa saaneilla potilailla todetun FVC:n vuosittaisen aleneman (-113,6 ml/vuosi) kanssa. Nintedanibin haittatahtumaprofiili INPULSIS-ON-tutkimuksessa oli yhdenmukainen vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa todetun haittatahtumaprofiilin kanssa.

Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen toiminnanvaja (INSTAGE)

INSTAGE-tutkimus oli monikansallinen, prospektiivinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu kliininen monikeskustutkimus, johon osallistui 24 viikon ajan idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita, joilla oli pitkälle edennyt keuhkojen toiminnanvaja (DLCO ≤ 35 % odotusarvosta). 136 potilasta sai nintedanibia monoterapiana. Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset osoittivat St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispisteiden laskeneen -0,77 yksiköllä viikolla 12 perustuen mukautettuun keskimääräiseen muutokseen lähtötilanteesta. Post hoc -vertailu osoitti, että näillä potilailla todettu FVC:n lasku vastasi FVC:n laskua niillä potilailla, joiden tauti ei ollut edennyt yhtä pitkälle ja jotka saivat nintedanibihoitoa vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa.

Nintedanibin turvallisuus- ja siedettävyysprofiili idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen toiminnanvaja, oli yhdenmukainen vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Lisätiedot vaiheen IV INJOURNEY-tutkimuksesta, jossa tutkittaville annettiin nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja lisäksi pirfenidonia

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä on tutkittu eksploraatiivisessa, avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa nintedanibia annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen lisäksi annettua pirfenidonia (jonka annos titrattiin tasolle 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattiin pelkkään nintedanibiin annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa 105 satunnaistetulla potilaalla 12 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joille kehittyi maha-suolikanavan haittatapahtumia lähtötilanteen ja viikon 12 välisenä aikana. Maha-suolikanavan haittatapahtumat olivat yleisiä ja molempien lääkeaineiden vakiintuneiden turvallisuusprofiilien mukaisia. Yleisimpiä haittatapahtumia olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, joita ilmoitettiin nintedanibin ja pirfenidonin yhdistelmää saaneilla potilailla ja pelkkää nintedanibia saaneilla potilailla.

Lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen FVC:n absoluuttisen muutoksen keskiarvo (keskivirhe) viikolla 12 oli -13,3 (17,4) ml potilailla, jotka saivat nintedanibin ja pirfenidonin yhdistelmää (n = 48) ja -40,9 (31,4) ml potilailla, jotka saivat pelkkää nintedanibia (n = 44).

Muut krooniset, fenotyypiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)

Nintedanibin kliinistä tehoa on tutkittu kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (INBUILD) potilailla, jotka sairastivat muita kroonisia, fenotyypiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat, joiden kliininen diagnoosi oli krooninen fibrotisoiva interstitiaalinen keuhkosairaus, valittiin, jos heillä oli rintakehän ohutleikekuvauksessa (HRCT) selkeää fibroosia (yli 10 % fibroottisia piirteitä) ja kliinisiä merkkejä etenemisestä (määritelmän mukaan FVC:n alenema ≥ 10 %, FVC:n alenema ≥ 5 % ja < 10 % sekä oireiden pahenemista tai löydöksiä kuvantamistutkimuksessa, tai oireiden pahenemista ja kuvantamistutkimuksen löydösten pahenemista seulontaa edeltävien 24 kuukauden aikana). Potilaiden FVC-arvon piti olla vähintään 45 % odotusarvosta ja DLCO-arvon vähintään 30 % ja alle 80 % odotusarvosta. Potilaiden sairauden piti olla edennyt huolimatta siitä, että he olivat saaneet hoitoa, joka katsottiin asianmukaiseksi potilaan interstitiaalisen keuhkosairauden tyypissä.

Kaikkiaan 663 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai vastaavaa lumetta vähintään 52 viikon ajan. Mediaani nintedanibia-altistus oli 17,4 kuukautta ja keskimääräinen nintedanibia-altistus 15,6 kuukautta koko tutkimuksen aikana. Satunnaistaminen stratifioitiin HRCT-kuvauksessa todettujen, keskitetysti arvioitujen fibroosimuutosten perusteella. Tutkimukseen satunnaistettiin 412 potilasta, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa tavallisen interstitiaalisen pneumonian (UIP) kaltaisia fibroosimuutoksia, ja 251 potilasta, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa muunlaisia fibroosimuutoksia. Tässä tutkimuksessa analyysyjä varten määritettiin kaksi yhtäläisesti ensisijaista populaatiota: kaikki potilaat (kokonaispopulaatio) ja potilaat, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa tavallisen interstitiaalisen pneumonian kaltaisia fibroosimuutoksia. Potilaista, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa muunlaisia fibroosimuutoksia, muodostettiin ”täydentävä” populaatio.

Ensisijainen päätetapahtuma oli nopean vitaalikapasiteetin (FVC) vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana. Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat King’s Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) -kyselyn kokonaispisteiden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 52, interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen tai kuolemaan kulunut aika 52 viikon ajanjaksolla sekä kuolemaan kulunut aika 52 viikon ajanjaksolla.

Potilaiden keskimääräinen (keskihajonta [SD], pienin-suurin) ikä oli 65,8 (9,8; 27–87) vuotta, ja heidän keskimääräinen FVC-prosenttiosuutensa odotusarvosta oli 69,0 % (15,6; 42–137).

Tutkimusryhmissä taustalla olevia kliinisiä interstitiaalisen keuhkosairauden diagnooseja olivat allerginen alveoliitti (26,1 %), autoimmunit interstitiaaliset keuhkosairaudet (25,6 %), idiopaattinen epäspesifinen interstitiaalinen pneumonia (18,9 %), luokittelematon idiopaattinen interstitiaalinen pneumonia (17,2 %) ja muut interstitiaaliset keuhkosairaudet (12,2 %).

INBUILD-tutkimusta ei suunniteltu osoittamaan eikä sillä ollut voimaa osoittaa nintedanibin hyötyjä spesifisissä diagnostisissa alaryhmissä. Interstitiaalisten keuhkosairauksien diagnooseihin perustuvissa alaryhmissä osoitettiin johdonmukaisia vaikutuksia. Nintedanibin käytöstä hyvin harvinaisia eteneviä

fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia sairastaville potilaille on vain vähän tietoa.

FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana väheni merkitsevästi 107,0 ml nintedanibia saaneilla potilailla verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin (taulukko 8), mikä vastaa 57,0 %:n suhteellista hoitovaikutusta.

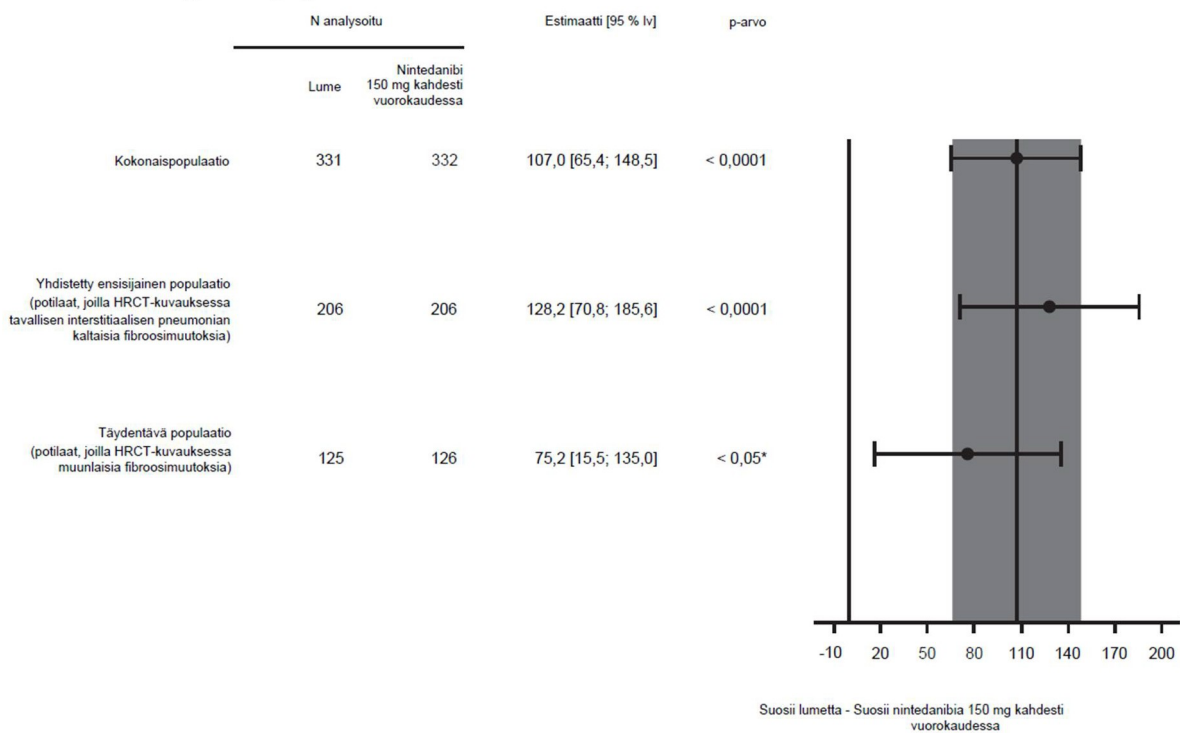
Taulukko 8: FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana

	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	331	332
Alenema ¹ (keskivirhe) 52 viikon aikana	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Vertailu lumeeeseen		
Ero ¹		107,0
95 % lv		(65,4; 148,5)
p-arvo		< 0,0001

¹Perustuu seuraaviin: satunnaiskertoimien regressio ja kiinteät kategoriset hoidon vaikutukset, HRCT-kuvauksessa todetut muutokset, kiinteät jatkuvat ajan vaikutukset, lähtötilanteen FVC [ml], mukaan lukien hoidon ja ajan sekä lähtötilanteen ja ajan yhteisvaikutukset.

Samankaltaisia tuloksia saatiin siitä ensisijaisesta populaatiosta, jonka potilailla oli HRCT-kuvauksessa todettu tavallisen interstitiaalisen pneumonian kaltaisia fibroosimuutoksia. Hoitovaikutus oli yhdenmukainen myös täydentävässä populaatiossa, jonka potilailla oli HRCT-kuvauksessa todettu muunlaisia fibroosimuutoksia (yhteisvaikutuksen p-arvo 0,2268) (kuva 2).

Kuva 2 Forest plot -kaavio FVC:n vuosittaisesta alenemasta (ml) 52 viikon aikana potilaspopulaatioissa



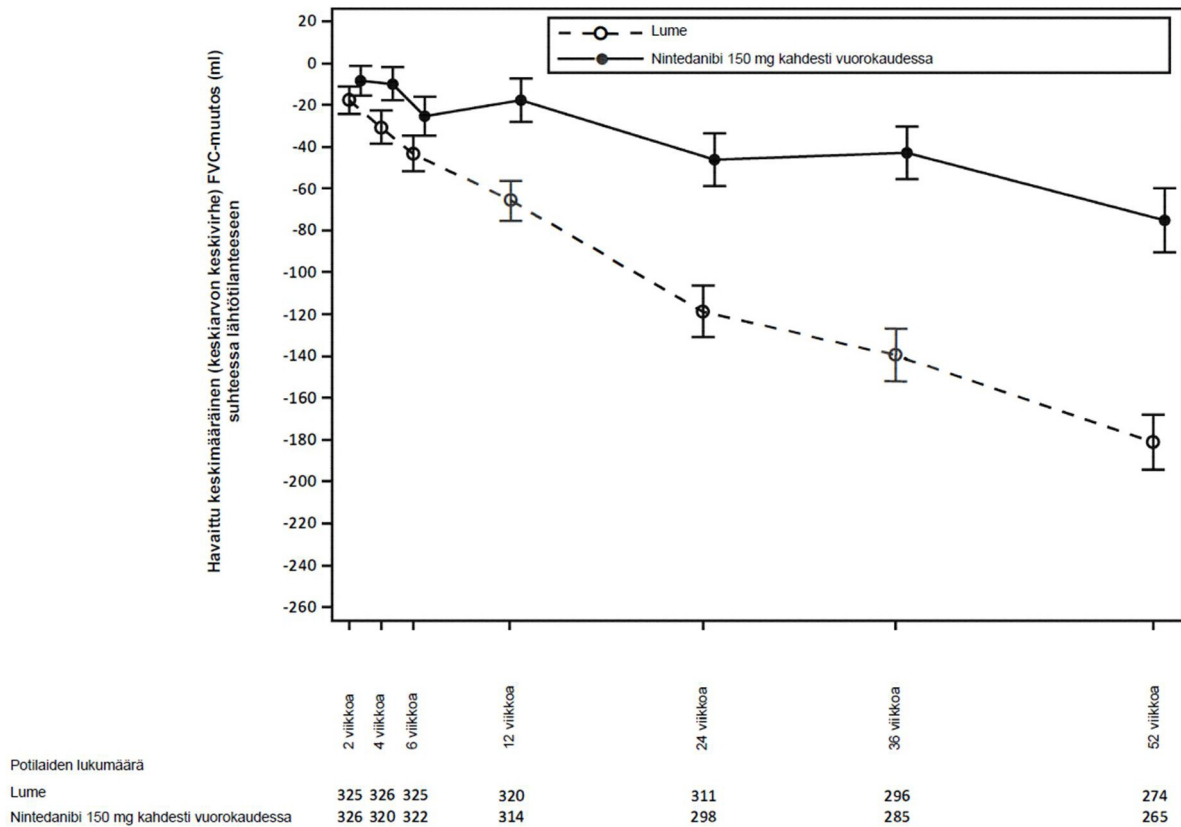
Nintedanibin 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja lumelääkkeen ero mukautetussa FVC:n alenemassa (ml) 52 viikon aikana 95 %:n luottamusväleillä

* nimellinen p-arvo (p = 0,014)

Nintedanibin vaikutus FVC:n vuosittaisen aleneman vähenemiseen vahvistettiin kaikissa ennalta määritetyissä herkkyysanalyysissä, ja tulokset olivat yhdenmukaisia ennalta määritetyissä tehon alaryhmissä, joita olivat sukupuoli, ikäryhmä, rotu, FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta lähtötilanteessa ja alkuperäisen taustalla olevan interstitaalisen keuhkosairauden diagnoosi ryhmissä.

Kuvassa 3 esitetään FVC:n muutoksen kehitys hoitoryhmissä lähtötilanteen jälkeen ajan mittaan.

Kuva 3 Havaittu keskimääräinen (keskiarvon keskivirhe) FVC-muutos suhteessa lähtötilanteeseen (ml) 52 viikon aikana



Lisäksi nintedanibilla todettiin olevan suotuisia vaikutuksia lähtötilanteen FVC:n prosenttiosuuden (odotusarvosta) absoluuttisen muutoksen mukautettuun keskiarvoon viikolla 52. Lähtötilanteen FVC:n prosenttiosuuden (odotusarvosta) absoluuttisen muutoksen mukautettu keskiarvo oli pienempi nintedanibiryhmässä (-2,62 %) kuin lumeryhmässä (-5,86 %). Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli 3,24 (95 % lv: 2,09; 4,40, nimellinen $p < 0,0001$).

FVC-vasteen saavuttaneiden analyysi

FVC-vasteen saavuttaneiden osuus eli niiden potilaiden osuus, joilla FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta aleni suhteellisesti enintään 5 %, oli suurempi nintedanibi-ryhmässä kuin lumeryhmässä. Samankaltaisia tuloksia saatiin analyyseistä, joissa raja-arvo oli 10 % (taulukko 9).

Taulukko 9: FVC-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus 52 viikon kohdalla INBUILD-tutkimuksessa

	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	331	332
5 %:n raja-arvo		
FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Vertailu lumeeseen		
Ristitulosuhde ²		2,01
95 % lv		(1,46; 2,76)
Nimellinen p-arvo		< 0,0001
10 %:n raja-arvo		
FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Vertailu lumeeseen		
Ristitulosuhde ²		1,42
95 % lv		(1,04; 1,94)
Nimellinen p-arvo		0,0268

¹Vasteen saavuttaneita ovat potilaat, joilla suhteellinen alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta oli raja-arvosta riippuen enintään 5 % tai enintään 10 % ja joilla FVC arvioitiin 52 viikon kohdalla (potilaat, joista puuttui tietoja viikon 52 kohdalla, katsottiin hoitoon vastaamattomiksi).

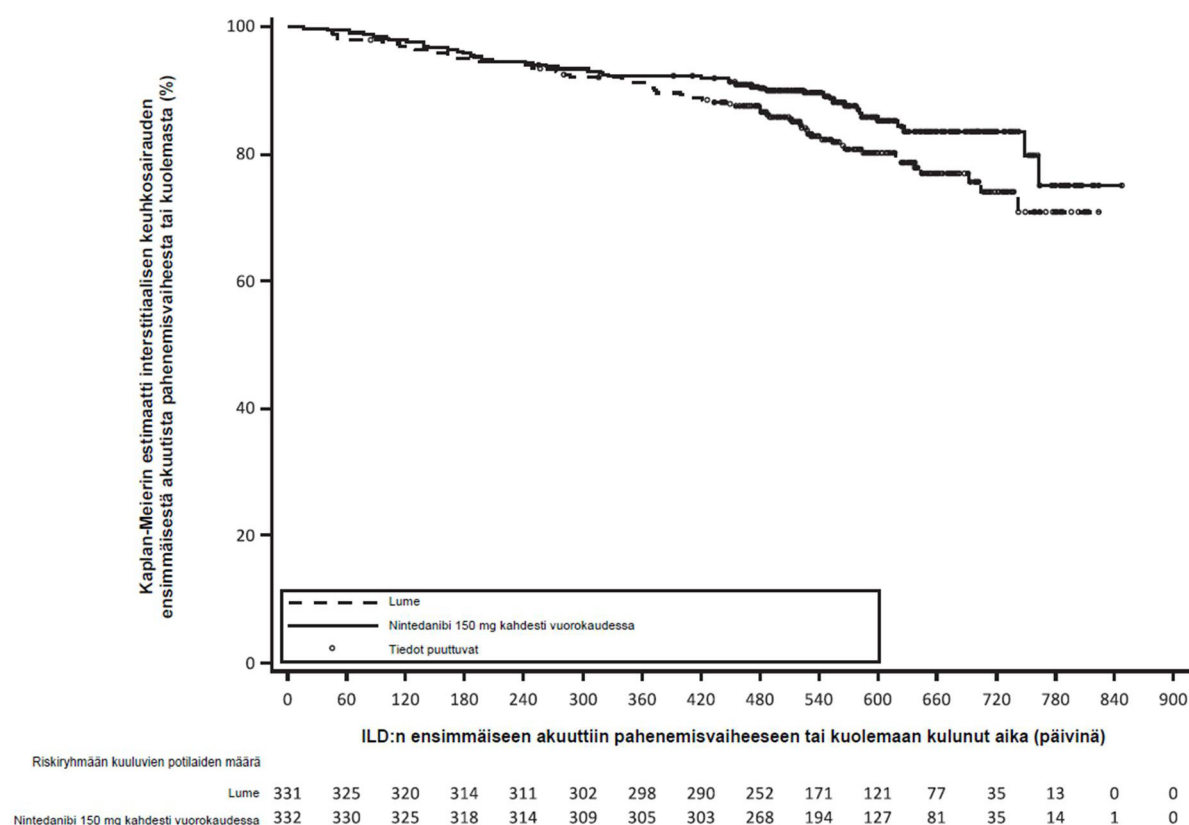
²Perustuu logistiseen regressiomalliin, jossa jatkuvana kovariaattina on FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta lähtötilanteessa ja binäärisenä kovariaattina HRCT-kuvauksessa todetut muutokset.

Interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen tai kuolemaan kulunut aika

Koko tutkimuksen aikana niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäinen äkillinen pahenemisvaihe, kuolema tai molemmat, oli nintedanibiryhmässä 13,9 % ja lumeryhmässä 19,6 %. Riskisuhde oli 0,67 (95 % lv: 0,46; 0,98; nimellinen p = 0,0387), mikä tarkoittaa interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäisen äkillisen pahenemisvaiheen tai kuoleman riskin pienenemistä 33 %:lla nintedanibihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna (kuva 4).

Kuva 4

Kaplan-Meierin kaavio interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen tai kuolemaan kuluneesta ajasta koko tutkimuksen aikana



Elossaoloanalyysi

Kuoleman riski oli pienempi nintedanibiryhmässä kuin lumeryhmässä. Riskisuhde oli 0,78 (95 % lv: 0,50; 1,21; nimellinen p = 0,2594), mikä tarkoittaa kuoleman riskin pienenemistä 22 %:lla nintedanibihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna.

Etenemiseen (≥ 10 %:n absoluuttinen alenema FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta) tai kuolemaan kulunut aika

INBUILD-tutkimuksessa etenemisen (≥ 10 %:n absoluuttinen alenema FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta) tai kuoleman riski oli pienempi nintedanibihoitoa saaneilla potilailla. Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi jokin tapahtuma, oli nintedanibiryhmässä 40,4 % ja lumeryhmässä 54,7 %. Riskisuhde oli 0,66 (95 % lv: 0,53; 0,83; p = 0,0003), mikä tarkoittaa sairauden etenemisen (≥ 10 %:n absoluuttinen alenema FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta) tai kuoleman riskin pienenemistä 34 %:lla nintedanibihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna.

Elämänlaatu

K-BILD-kokonaispisteiden mukautettu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli lumeryhmässä -0,79 yksikköä ja nintedanibiryhmässä 0,55 yksikköä. Hoitoryhmien välinen ero oli 1,34 (95 % lv: -0,31; 2,98; nimellinen p = 0,1115).

Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) -oirekyselyn hengenahdistusosion pisteiden mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli nintedanibiryhmässä 4,28 ja lumeryhmässä 7,81. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli -3,53 (95 % lv: -6,14; -0,92; nimellinen p = 0,0081) nintedanibihoitoa saaneiden eduksi. L-PF-oirekyselyn yskäosion pisteiden mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli nintedanibiryhmässä -1,84 ja lumeryhmässä 4,25. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli -6,09 (95 % lv: -9,65; -2,53; nimellinen p = 0,0008) nintedanibihoitoa saaneiden eduksi.

Systemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)

Nintedanibin kliinistä tehoa on tutkittu kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (SENSCIS) potilailla, jotka sairastivat systemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta (SSc-ILD). Potilaiden SSc-ILD diagnoosi perustui systemisen skleroosin vuoden 2013 ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) -luokittelukriteereihin ja edellisten 12 kuukauden aikana tehtyyn rintakehän ohutleikekuvaukseen (HRCT). Kaikkiaan 580 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko nintedanibi 150 mg -valmistetta kahdesti vuorokaudessa tai vastaavaa lumetta vähintään 52 viikon ajan.

Näistä 576 potilasta hoidettiin. Satunnaistaminen stratifioitiin anti-topoisomeraasin vasta-aine-pitoisuuden (ATA) avulla. Potilaat olivat mukana sokkoutetussa tutkimushoidossa enintään 100 viikkoa (mediaani nintedanibi-altistus 15,4 kuukautta; keskimääräinen nintedanibi-altistus 14,5 kuukautta).

Ensisijainen päätetapahtuma oli nopean vitaalikapasiteetin (FVC) vuosittainen alenema 52 viikon aikana. Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia olivat muunnetun Rodnan Skin Score (mRSS) -pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla ja Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla.

Kokonaispopulaatiossa 75,2 % potilaista oli naisia. Keskimääräinen (keskihajonta [SD], pienin-suurin) ikä oli 54,0 (12,2; 20–79) vuotta. Kaikkiaan 51,9 %:lla potilaista oli yleistynyt kutaaninen systeminen skleroosi ja 48,1 %:lla oli rajoittunut kutaaninen systeminen skleroosi. Keskimääräinen (SD) aika jonkin muun oireen kuin Raynaud'n ilmiön alkamisesta oli 3,49 (1,7) vuotta. Lähtötilanteessa 49,0 % potilaista sai vakiintunutta mykofenolaattihoitoa (46,5 % mykofenolaattimofetiilia, 1,9 % mykofenolaattinatriumia ja 0,5 % mykofenolihappoa). Potilaiden turvallisuusprofiili oli vertailukelpoinen riippumatta siitä, saivatko potilaat mykofenolaattia lähtötilanteessa vai eivät.

FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana väheni merkitsevästi 41,0 ml nintedanibia saavilla potilailla verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin (taulukko 10), mikä vastaa 43,8 %:n suhteellista hoitovaikutusta.

Taulukko 10: FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana

	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	288	287
Alenema ¹ (keskivirhe) 52 viikon aikana	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Vertailu lumeeseen		
Ero ¹		41,0
95 % lv		(2,9; 79,0)
p-arvo		< 0,05

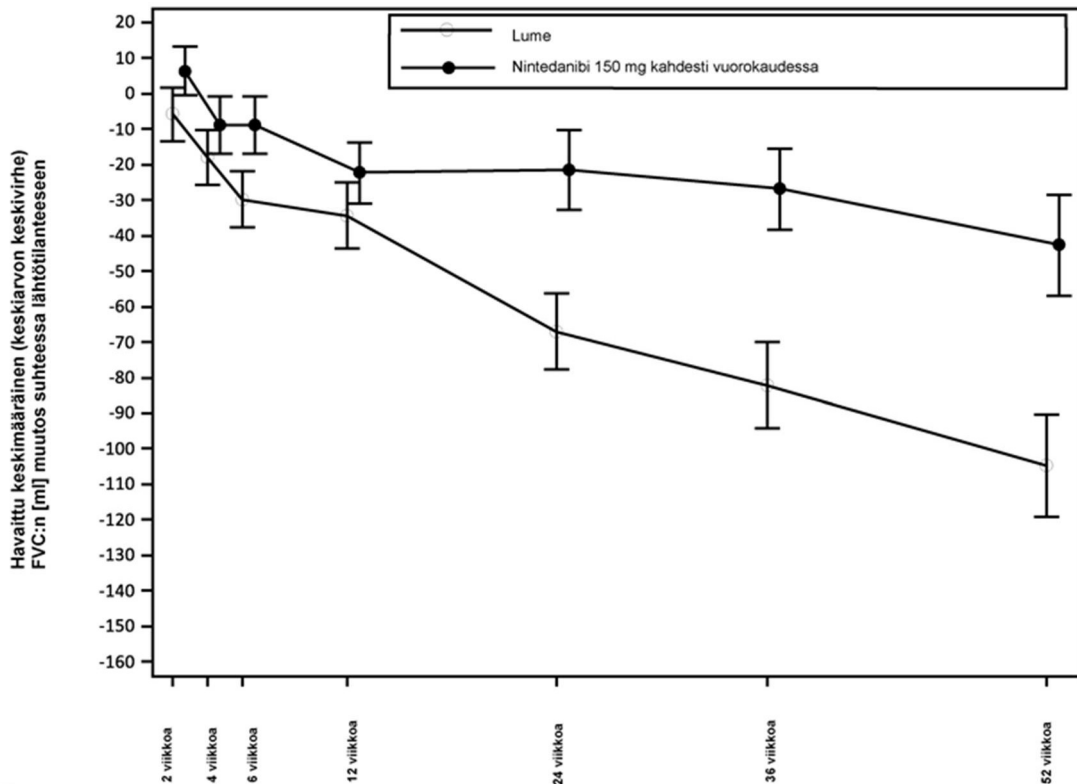
¹Perustuu seuraaviin: satunnaiskertoimien regressio ja kiinteät kategoriset hoidon vaikutukset, ATA-pitoisuus, sukupuoli, kiinteät jatkuvat ajan vaikutukset, lähtötilanteen FVC [ml], ikä, pituus, mukaan lukien hoidon ja ajan sekä lähtötilanteen ja ajan yhteisvaikutukset. Satunnaisvaikutusta käytettiin potilaskohtaisen vakiotermin ja ajan kohdalla. Potilaskohtaiset virheet mallinnettiin strukturoimattomalla varianssi-kovarianssimatriisilla. Yksilöidenvälinen vaihtelu mallinnettiin varianssikomponenttien varianssi-kovarianssimatriisilla.

Nintedanibin vaikutus FVC:n vuosittaisen aleneman vähenemisessä oli samanlainen kaikissa ennalta määritetyissä herkkyysanalyseissä, eikä ennalta määritetyissä alaryhmissä (esim. ikä, sukupuoli ja mykofenolaatin käyttö) havaittu mitään heterogeenisyyttä. Samankaltaisia vaikutuksia havaittiin myös muissa keuhkotoimintaa mittaavissa päätetapahtumissa, esim. FVC:n (ml) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla (kuva 5 ja taulukko 11) ja FVC:n odotettu alenema (%) 52 viikon aikana (taulukko 12). Näistä saatiin lisänäyttöä nintedanibin

systemiseen skleroosiin liittyvän interstiaalisen keuhkosairauden etenemistä hidastavista vaikutuksista. Lisäksi nintedanibiryhmässä pienemmällä määrällä potilaita absoluuttinen FVC:n alenema oli > 5 % odotusarvosta (20,6 % nintedanibiryhmässä vs. 28,5 % lumeryhmässä OR = 0,65, p = 0,0287). FVC:n suhteellinen alenema (ml) > 10 % oli vertailukelpoinen molempien ryhmien välillä (16,7 % nintedanibiryhmässä vs. 18,1 % lumeryhmässä, OR = 0,91, p = 0,6842). Viikon 52 kohdalla puuttuneille FVC-arvoille annettiin näissä analyyseissa potilaan huonointa hoidon aikaista arvoa vastaava arvo.

Enintään 100 viikolta kerättyjen tietojen (hoidon pisin mahdollinen kesto SENSICIS-tutkimuksessa) eksploratiivinen analyysi viittasi siihen, että nintedanibi-valmisteen hoidon aikainen vaikutus systemiseen skleroosiin liittyvän interstiaalisen keuhkosairauden etenemisen hidastamiseen jatkui yli 52 viikon ajan.

Kuva 5: Havaittu keskimääräinen (keskiarvon keskiarhe) FVC-muutos suhteessa lähtötilanteeseen (ml) 52 viikon aikana



Potilaiden lukumäärä

Lume	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa	283	281	273	278	265	262	241

Taulukko 11: FVC:n (ml) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	288	288
Keskiarvo (SD) lähtötilanteessa	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Keskimääräinen ¹ (SE) muutos lähtötilanteesta viikon 52 kohdalla	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Vertailu lumeeseen		
Keskiarvo ¹		46,4
95 % lv		(8,1; 84,7)
p-arvo		< 0,05

¹Perustuu toistomittausten sekamalliin (MMRM) ja seuraaviin kiinteisiin kategorisiin vaikutuksiin: ATA-pitoisuus, käynti, hoidon ja käynnin yhteisvaikutus, lähtötilanteen ja käynnin yhteisvaikutus, ikä, sukupuoli ja pituus. Käynti oli toistomittausmuuttuja. Potilaskohtaiset virheet mallinnettiin strukturoimattomalla varianssi-kovarianssirakenteella. Mukautettu keskiarvo perustui mallin kaikkiin analysoituihin potilaisiin (ei pelkästään potilaisiin, joilla oli lähtötilanne ja mittaustulos 52 viikon kohdalla).

Taulukko 12: FVC:n vuotuinen alenema (% odotusarvosta) 52 viikon aikana

	Lume	Nintedanibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	288	287
Alenema ¹ (SE) 52 viikon aikana	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Vertailu lumeeseen		
Ero ¹		1,15
95 % lv		(0,09; 2,21)
p-arvo		< 0,05

¹Perustuu seuraaviin: satunnaiskertoimien regressio ja kiinteät kategoriset hoidon vaikutukset, ATA-pitoisuus, ajan kiinteät jatkuvat vaikutukset, lähtötilanteen FVC [% oletusarvosta], mukaan lukien hoidon ja ajan sekä lähtötilanteen ja ajan yhteisvaikutukset. Satunnaisvaikutusta käytettiin potilaskohtaisen vakiotermin ja ajan kohdalla. Potilaskohtaiset virheet mallinnettiin strukturoimattomalla varianssi-kovarianssimatriisilla. Yksilöidenvälinen vaihtelu mallinnettiin varianssikomponenttien varianssi-kovarianssimatriisilla

mRSS-pistemäärän (muunnettu Rodnan Skin Score) muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

mRSS:n mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli vertailukelpoinen nintedanibiryhmän [-2,17 (95 % lv -2,69; -1,65)] ja lumeryhmän [-1,96 (95 % lv -2,48, -1,45)] välillä. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli -0,21 (95 % lv -0,94; 0,53; p = 0,5785).

SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) -kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

SGRQ-kokonaispisteiden mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli vertailukelpoinen nintedanibiryhmän [0,81 (95 % lv -0,92; 2,55)] ja lumeryhmän [-0,88 (95 % lv -2,58; 0,82)] välillä. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli 1,69 (95 % lv -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Elossaoloanalyysi

Kuolleisuus nintedanibiryhmän (N = 10; 3,5 %) ja lumeryhmän (N = 9; 3,1 %) välillä oli vertailukelpoinen koko tutkimuksen ajan. Kuolemaan kuluneen ajan analyysissä riskisuhteeksi saatiin 1,16 (95 % lv 0,47; 2,84; p = 0,7535).

QT-aika

QT/QTc-tulokset kirjattiin munuaissyöpöpotilailla toteutetussa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa QTcF-aika ei pidentynyt, kun potilaille annettiin nintedanibia suun kautta 200 mg kerta-annoksena tai toistuvina 200 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa 15 päivän ajan.

Pediatriset potilaat

Fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD) lapsilla ja nuorilla

Nintedanibin kliinistä turvallisuutta ja tehoa 6–17 vuoden ikäisillä, kliinisesti merkittäviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia (ILD) sairastavilla lapsilla ja nuorilla tutkittiin eksploratorisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (InPedILD 1199.337) (ks. kohta 4.2).

InPedILD-tutkimukseen otettiin 6–17-vuotiaita lapsia ja nuoria, joilla oli kliinisesti merkittävä fibrotisoiva interstitiaalinen keuhkosairaus ja joiden FVC oli vähintään 25 % odotusarvosta. Potilaiden sairaus luokiteltiin fibrotisoivaksi interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi kahdessa rintakehän ohutleikekuvauksessa (joista toinen oli tehty edellisten 12 kuukauden aikana) todetun fibroosin perusteella tai keuhkobiopsiassa ja yhdessä edellisten 12 kuukauden aikana tehdyssä rintakehän ohutleikekuvauksessa todetun fibroosin perusteella.

Kliinisesti merkittävä tauti määriteltiin Fan-pistearvoksi ≥ 3 tai dokumentoiduksi näytöksi taudin kliinisestä etenemisestä minkä tahansa ajanjakson aikana. Näyttö taudin kliinisestä etenemisestä perustui FVC-arvon suhteelliseen laskuun tasolta ≥ 10 % odotusarvosta, FVC-arvon suhteelliseen laskuun 5–10 %:lla odotusarvosta ja oireiden pahenemiseen, pahenevaan fibroosiin rintakehän ohutleikekuvauksessa tai muihin etenevästä keuhkofibroosista johtuvan kliinisen pahenemisen mittareihin (esim. lisääntynyt hapen tarve, vähentynyt diffuusiokapasiteetti), vaikka tämä ei ollutkaan vaatimus tutkimukseenotolle potilaille, joiden Fan-pistearvo oli ≥ 3 .

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko nintedanibia kahdesti vuorokaudessa (annokset mukautettiin painoon ja myös 25 mg:n kapseleita käytettiin) tai vastaavaa lumetta 24 viikon ajan, mitä seurasi pituudeltaan vaihteleva avoin nintedanibihoitajakso. Standardihoidon käyttö sallittiin, mikäli hoitava lääkäri katsoi sen kliinisesti aiheelliseksi.

Kaikkiaan 39 potilasta satunnaistettiin (61,5 % tyttöjä) (ikä 6–11 vuotta: 12 potilasta, ikä 12–17 vuotta: 27 potilasta). Keskimääräinen ikä [keskihajonta (SD)] oli 12,6 (3,3) vuotta. Keskimääräinen (SD) paino oli 42,2 kg (17,8 kg); ikä 6–11 vuotta: 26,6 kg (10,4 kg), ikä 12–17 vuotta: 49,1 kg (16,0 kg).

Tutkimukseen 1199-0337 otettiin potilaita, joilla oli laaja-alaisesti eri sairauksia. Yleisimpiä taustalla olevia yksittäisiä interstitiaalisen keuhkosairauden diagnooseja olivat surfaktanttiproteiinien puutos (nintedanibi: 26,9 %, lumelääke: 38,5 %), systeeminen skleroosi (nintedanibi: 15,4 %, lumelääke: 23,1 %) ja toksinen / säteilyn aiheuttama / lääkkeen aiheuttama pneumoniitti (nintedanibi: 11,5 %, lumelääke: 7,7 %). Yliherkkydestä johtuvaa kroonista pneumoniittia ilmoitettiin 2 tutkittavalla (nintedanibi: 7,7 %). Muita taustalla olevia interstitiaalisen keuhkosairauden diagnooseja, joita kutakin raportoitiin yhdellä potilaalla, olivat hematopoiieettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeinen fibroosi, lastenreuma, juveniili idiopaattinen artriitti, dermatomyosiitti (DM), deskvamatiivinen interstitiaalinen pneumoniitti, H1N1-influenssa, epäselvä (krooninen diffuusi keuhkosairaus), COPA-oireyhtymä, COPA-geenin mutaatio, määrittelemätön sidekudossairaus, infektion jälkeinen ahtauttava bronkioliitti, määrittelemätön interstitiaalinen keuhkosairaus, idiopaattinen ja pistoon liittyvä vaskulopatia.

Kaikkien potilaiden raportoitiin saaneen vähintään yhtä samanaikaista hoitoa kaksoissokkoutetun jakson aikana. Samanaikaiset hoidot (lähtötilanteessa, hoidon aikana ja tutkimuslääkkeen lopettamisen jälkeen käytetyt hoidot), joita käytettiin taustalla olevien sairauksien hoitoon, kuten kortikosteroidit ja immunomodulaattorit, olivat sallittuja.

Ensisijaisia päätetapahtumatuloksia olivat:

- $AUC_{\tau,ss}$ -arvona kuvattu nintedanibialtistus vakaassa tilassa otettujen näytteiden perusteella oli suurin piirtein samaa luokkaa lapsilla ja nuorilla ja verrattavissa aikuisilla todettuun $AUC_{\tau,ss}$ -arvoon (ks. kohta 5.2).
- Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia viikolla 24, oli 84,6 % nintedanibiryhmässä (ikä 6–11 vuotta: 75,0 %, ikä 12–17 vuotta: 88,9 %) ja 84,6 % lumeryhmässä (ikä 6–11 vuotta: 100 %, ikä 12–17 vuotta: 77,8 %).

Tutkimuksessa ei ollut ensisijaista tehon päätetapahtumaa.

Keuhkojen toimintaan liittyviä toissijaisia päätetapahtumia olivat nopean vitaalikapasiteetin (FVC) (prosenttiosuus odotusarvosta) muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ja viikolla 52. FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta lähtötilanteen jälkeen tapahtunut mukautettu keskimääräinen muutos viikolla 24 oli 0,31 (95 %:n luottamusväli -2,36; 2,98) nintedanibiryhmässä ja -0,89 (95 %:n luottamusväli -4,61; 2,82) lumeryhmässä. FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta todettu mukautettu keskimääräinen (95 %:n luottamusväli) ero oli 1,21 (95 %:n luottamusväli -3,40; 5,81) nintedanibin eduksi. Viikolla 52 FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta todetun muutoksen mukautettu keskimääräinen ero hoitoryhmien välillä oli 1,77 (95 %:n luottamusväli -4,70; 8,25).

Pediatriisilla potilailla todettiin suurta vaihtelua nintedanibihoidolla saavutetuissa vasteissa FVC:n (prosenttiosuus odotusarvosta) päätetapahtumassa ja useissa muissa eksploratorisissa tehon päätetapahtumissa.

Turvallisuuteen liittyviä toissijaisia päätetapahtumia olivat:

- Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi hoidon aikana ilmenneitä epifyysilevyjen patologisia löydöksiä. Esiintyvyydet olivat hoitoryhmissä samaa luokkaa viikolla 24 (7,7 % molemmissa hoitoryhmissä). Viikkoon 52 mennessä niiden potilaiden prosenttiosuudet, joilla patologisia löydöksiä esiintyi, olivat nintedanibi/nintedanibi-ryhmässä 11,5 % ja lumelääke/nintedanibi-ryhmässä 15,4 %.
- Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi hoidon aikana ilmenneitä patologisia löydöksiä hampaiden tutkimuksessa tai kuvantamisessa. Esiintyvyydet olivat 46,2 % nintedanibiryhmässä ja 38,5 % lumeryhmässä viikkoon 24 mennessä. Viikkoon 52 mennessä niiden potilaiden prosenttiosuudet, joilla patologisia löydöksiä esiintyi, olivat nintedanibi/nintedanibi-ryhmässä 50,0 % ja lumelääke/nintedanibi-ryhmässä 46,2 %.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset nintedanibia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä idiopaattisen keuhkofibroosin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset nintedanibia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien hoidossa alle 6 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nintedanibin enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin noin 2–4 tuntia suun kautta tapahtuneen pehmeän liivatekapselin annon jälkeen, kun potilas oli aterioinut (vaihteluväli 0,5–8 tuntia). 100 mg:n annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli terveillä vapaaehtoisilla 4,69 % (90 % lv: 3,615–6,078). Imeytymistä ja biologista hyötyosuutta heikentävät kuljettajaproteiinien vaikutukset ja merkittävä ensikierron metabolia. Nintedanibialtistus suureni suhteessa annokseen annosalueella 50–450 mg kerran vuorokaudessa ja 150–300 mg kahdesti vuorokaudessa. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin viimeistään viikon kuluessa annostelusta.

Aterian jälkeen nintedanibialtistus lisääntyi noin 20 % paasto-olosuhteissa suoritettuun annosteluun verrattuna (lv: 95,3–152,5 %) ja imeytyminen hidastui (t_{max} -ajan mediaani paasto-olosuhteissa: 2,00 h; aterian jälkeen: 3,98 h).

In vitro -tutkimuksessa nintedanibikapseleiden sekoittaminen pieneen määrään omenasosetta tai

suklaavanukasta enintään 15 minuutin ajaksi ei vaikuttanut farmaseuttiseen laatuun. Pidempiaikaisen pehmeälle ruoalle altistumisen todettiin aiheuttavan kapselien turpoamista ja epämuotoisuutta veden imeytyessä kapselin liivatekuoreen. Siksi kapselien ottaminen pehmeän ruoan kanssa ei oletettavasti muuta kliinistä vaikutusta, kun ne otetaan välittömästi.

Jakautuminen

Nintedanibin jakautumiskinetiikka on vähintään kaksivaiheinen. Laskimoon annetun infuusion jälkeen havaittiin suuri jakautumistilavuus (V_{ss} : 1050 l, 45,0 % gCV).

Nintedanibi sitoutui voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*; sitoutunut fraktio oli 97,8 %. Seerumin albumiinia pidetään merkittävimpänä sitoutumisproteiinina. Nintedanibi jakautuu ensisijaisesti plasmaan. Suhdeluku veren ja plasman välillä on 0,869.

Biotransformaatio

Nintedanibin pääasiallinen metaboliinireaktio on esteraasin aiheuttama hydrolyysi, jonka seurauksena muodostuu vapaa happo-osa BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronidoituu edelleen uridiini-5'-difosfoglukuronyyli transferaasi (UGT) -entsyymien UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ja UGT 1A10 avulla BIBF 1202 -glukuronidiksi.

Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti, jolloin CYP 3A4 on tärkein vaikuttava entsyymi. Tärkeintä CYP-riippuvaista metaboliittia ei havaittu ihmisen plasmassa ADME-tutkimuksessa. *In vitro* CYP-riippuvaisen metaboliinireaktion osuus oli noin 5 % ja esteraasin noin 25 %. Nintedanibi, BIBF 1202 ja BIBF 1202 -glukuronidi eivät myöskään prekliinisissä tutkimuksissa estäneet tai indusoineet CYP-entsyymejä. Yhteisvaikutukset nintedanibin ja CYP:n substraattien, CYP:n estäjien ja CYP:n indusoiden välillä ovat siksi epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma oli laskimoon annetun infuusion jälkeen korkea (puhdistuma: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Muuttumatonta vaikuttavaa ainetta erittyi virtsaan 48 tunnin aikana noin 0,05 % annoksesta (31,5 % gCV) suun kautta tapahtuneen annon ja noin 1,4 % annoksesta (24,2 % gCV) laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. Munuaispuhdistuma oli 20 ml/min (32,6 % gCV). Pääosa suun kautta annetun [¹⁴C]-nintedanibin radioaktiivisuudesta eliminoitui ulosteeseen/sappeen (93,4 % annoksesta, 2,61 % gCV). Munuaisten kautta tapahtuvan erittymisen osuus kokonaispuhdistumasta oli vähäinen (0,649 % annoksesta, 26,3 % gCV). Lääkeaineen katsottiin erittyneen täydellisesti (yli 90 %) neljän päivän kuluttua annostelusta. Nintedanibin terminaalinen puoliintumisaika oli 10–15 tuntia (gCV-% noin 50 %).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Nintedanibin farmakokinetiikan voidaan katsoa olevan lineaarinen ajan suhteen (eli kerta-annoksen tiedot voidaan ekstrapoloida toistuvia annoksia koskeviksi). Kumulaatio toistuvien antokertojen yhteydessä oli 1,04-kertainen (C_{max}) ja 1,38-kertainen (AUC_T). Nintedanibin jäännöspitoisuudet pysyivät vakaina yli vuoden ajan.

Kuljetus

Nintedanibi on P-gp:n substraatti. Tiedot nintedanibin mahdollisista yhteisvaikutuksista tämän kuljettajaproteiinin kanssa, ks. kohta 4.5. On osoitettu, että nintedanibi ei ole OATP-1B1:n, OATP-1B3:n, OATP-2B1:n, OCT-2:n tai MRP-2:n substraatti tai estäjä *in vitro*. Nintedanibi ei myöskään ole BCRP:n substraatti. Lääkkeellä oli vain heikko OCT-1:tä, BCRP:tä ja P-gp:tä estävä vaikutus *in vitro*, ja tällä katsotaan olevan vain vähäistä kliinistä merkitystä. Sama koskee nintedanibin toimintaa OCT-1:n substraattina.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi erityisryhmissä

Nintedanibin farmakokineettiset ominaisuudet olivat samankaltaisia terveillä vapaaehtoisilla, idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, muita kroonisia, fenotyypiltään eteneviä fibrotisoivia interstiaalisia keuhkosairauksia sairastavilla potilailla, systeemiseen skleroosiin liittyvää interstiaalista keuhkosairautta sairastavilla potilailla ja syöpäpotilailla. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla ja ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla (n=1 191) toteutetun populaatiofarmakokineettisen analyysin ja deskriptiivisten tutkimusten tulosten perusteella sukupuoli

(kehonpainon mukaan korjattuna), lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman mukaan arvioituna), alkoholin kulutus tai P-gp-genotyyppi eivät vaikuttaneet nintedanibialtistukseen. Populaatiofarmakokineettiset analyysit antoivat viitteitä iän, kehonpainon ja etnisen taustan kohtalaisista vaikutuksista nintedanibialtistukseen (ks. alla). Altistuksen suuren potilaskohtaisen vaihtelun perusteella kohtalaisia vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä (ks. kohta 4.4).

Ikä

Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa ikään. $AUC_{T,SS}$ pieneni 45-vuotiaalla potilaalla 16 % ja kasvoi 76-vuotiaalla potilaalla 13 % verrattuna mediaani-ikäiseen, 62-vuotiaaseen potilaaseen. Ikähaarukka oli analyysissä 29–85 vuotta; noin 5 % populaatiosta oli yli 75-vuotiaita. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella 75-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla havaittiin noin 20–25 % korkeampi nintedanibialtistus kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

InPedILD-tutkimuksesta (1199.337) saatujen farmakokineettisten tietojen analyysin perusteella nintedanibin ottaminen suun kautta painoon perustuvan annosalgoritmin mukaan johti altistukseen, joka oli aikuispotilailla todettujen raja-arvojen sisällä. Todetut altistuksen geometriset $AUC_{T,SS}$ -keskiarvot (geometrinen vaihtelukoefiisi) olivat 175 ng/ml·h (85,1 %) 10:llä 6–11-vuotiaalla potilaalla ja 167 ng/ml·h (83,6 %) 23:lla 12–17-vuotiaalla potilaalla.

Kehonpaino

Kehonpainon ja nintedanibialtistuksen välillä havaittiin käänteinen korrelaatio. $AUC_{T,SS}$ kasvoi 50 kg:n painoisella potilaalla 25 % (5. persentiili) ja pieneni 100 kg:n painoisella potilaalla 19 % (95. persentiili) verrattuna mediaania edustavaan, 71,5 kg:n painoiseen potilaaseen.

Etninen tausta

Nintedanibin keskialtistus väestössä oli 33–50 % korkeampi kiinalaisilla, taiwanilaisilla ja intialaisilla potilailla, 16 % korkeampi japanilaisilla potilailla ja 16–22 % matalampi korealaisilla potilailla suhteessa valkoihoisiin (kehonpainon mukaan korjattuna). Mustaihoisten potilaiden osalta tutkimustietoa oli hyvin rajoitetusti, mutta tulokset olivat samaa luokkaa kuin valkoihoisilla.

Maksan vajaatoiminta

Erityisessä vaiheen 1 kerta-annostutkimuksessa nintedanibialtistus oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä C_{max} - ja AUC -arvon perusteella 2,2-kertainen terveisiin henkilöihin verrattuna (Child Pugh A; 90 % lv C_{max} -arvolle 1,3–3,7 ja AUC -arvolle 1,2–3,8). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (Child Pugh B) altistus oli C_{max} -arvon perusteella 7,6-kertainen (90 % lv 4,4–13,2) ja AUC -arvon perusteella 8,7-kertainen (90 % lv 5,7–13,1) terveisiin vapaaehtoisiin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child Pugh C) ei ole tutkittu.

Samanaikainen pirfenidonihoito

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla. Ryhmän 1 potilaat saivat 150 mg:n kerta-annoksen nintedanibia ennen pirfenidoniannoksen titraamista vakaassa tilassa tasolle 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja myös sen jälkeen (hoitoa saaneiden potilaiden $n = 20$). Ryhmän 2 potilaat saivat vakaassa tilassa 801 mg pirfenidonia kolme kertaa vuorokaudessa, ja heille tehtiin farmakokineettinen profiointi ennen vähintään 7 vuorokautta kestänyttä samanaikaista hoitoa nintedanibilla annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa sekä myös sen jälkeen (hoitoa saaneiden potilaiden $n = 17$). Ryhmässä 1 mukautettujen geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat nintedanibin C_{max} -arvolle 93 % (57–151 %) ja AUC_{0-tz} -arvolle 96 % (70–131 %) (yksilöiden välisen vertailun $n = 12$). Ryhmässä 2 mukautettujen geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat pirfenidonin $C_{max,ss}$ -arvolle 97 % (86–110 %) ja $AUC_{T,SS}$ -arvolle 95 % (86–106 %) (yksilöiden välisen vertailun $n = 12$).

Näistä tuloksista ei saatu näyttöä siitä, että nintedanibin ja pirfenidonin välillä olisi mitään oleellisia farmakokineettisiä lääkeyhteisvaikutuksia, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen bosentaanihoito

Nintedanibin ja bosentaanin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla. Tutkimushenkilöt saivat 150 mg:n nintedanibikerta-annoksen ennen bosentaanin 125 mg toistuvan annoksen saamista ja sen jälkeen. Bosentaani annettiin kahdesti vuorokaudessa vakaassa tilassa. Mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat nintedanibin C_{max} -arvolle 103 % (86–124 %) ja AUC_{0-tz} -arvolle 99 % (91–107 %) (n = 13), mikä osoittaa, että nintedanibin ja bosentaanin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut nintedanibin farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö

Asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta (SSc-ILD) sairastaville naispotilaille annettiin yhtenä kerta-annoksena 30 µg etinyyliestradiolia ja 150 µg levonorgestreeliä ennen kahdesti vuorokaudessa annettavaa 150 mg:n nintedanibiannosta ja sen jälkeen vähintään 10 vuorokauden ajan. Mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat etinyyliestradiolille 117 % (108–127 %; C_{max}) ja 101 % (93–111 %; AUC_{0-tz}) sekä levonorgestreelille 101 % (90–113 %; C_{max}) ja 96 % (91–102%; AUC_{0-tz}) (n = 15), mikä osoittaa, että nintedanibin samanaikainen käyttö ei vaikuta oleellisesti etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuksiin plasmassa.

Altistus-vastesuhde

Altistus-vasteanalyysit potilailla, jotka sairastivat idiopaattista keuhkofibroosia tai muita kroonisia, fenotyypiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia, viittasivat heikkoon suhteeseen plasman nintedanibialtistuksen ja ALAT- ja/tai ASAT-arvojen kohoamisen välillä. Todellinen annettu annos saattaa ennustaa minkä tahansa asteisen ripulin kehittymisriskiä paremmin, vaikka plasman lääkeainealtistusta riskiä määrittävänä tekijänä ei voitukaan sulkea pois (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksikologia

Kerta-annosten toksisuustutkimuksissa rotilla ja hiirillä nintedanibin havaittiin aiheuttavan vähäistä akuuttia toksisuutta. Toistuvien annosten toksikologiaa koskevissa tutkimuksissa nuorilla rotilla havaittiin jatkuvasti ja nopeasti kasvavien etuhampaiden (mutta ei väli- eikä poskihampaiden) kiilteen ja hammasluun pysyviä muutoksia. Lisäksi todettiin epifyysilevyjen paksuuntumista luiden kasvuvaiheissa, ja nämä muutokset korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Nämä muutokset tunnetaan muiden VEGFR-2:n estäjien perusteella, ja niiden voidaan katsoa olevan luokkavaikutuksia.

Muilla kuin jyrsijöillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin ripulia ja oksentelua yhdessä vähentyneen ruoankulutuksen ja kehonpainon laskun kanssa.

Maksaentsyymiarvojen kohoamisen merkkejä ei havaittu rotilla, koirilla eikä makakiapinoilla. Lievää maksaentsyymiarvojen kohoamista, joka ei johtunut vakavista haittavaikutuksista kuten ripulista, havaittiin ainoastaan reesusapinoilla.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla havaittiin alkio- ja sikiökuolemia ja teratogeenisuutta, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen altistus suurimmalla suositusannoksella (150 mg x 2). Aksiaalisen luuston ja suurten valtimoiden kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia havaittiin myös subterapeuttisilla altistustasoilla.

Kaneilla havaittiin alkio- ja sikiökuolemia ja teratogeenisuutta, kun altistus oli noin kolme kertaa suurempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella aiheutuva altistus. Alkio- ja sikiöaikaisessa aksiaalisen luuston ja sydämen kehityksessä havaittiin epäselviä vaikutuksia jo silloin, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella (150 mg x 2) aiheutuva altistus.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa rotilla havaittiin pre- ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella aiheutuva altistus.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa arvioitiin urosten hedelmällisyyttä ja alkiokehitystä varhaisvaiheesta implantaatioon, ei havaittu urosten sukuelimiin eikä urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

Rotilla pieniä määriä radioaktiiviseksi leimattua nintedanibia ja/tai sen metaboliitteja erittyi maitoon ($\leq 0,5$ % annetusta annoksesta).

Kaksivuotisessa hiirillä ja rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä nintedanibin karsinogeenisuudesta.

Genotoksisuustutkimuksissa nintedanibin ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Keskipitkäketjuiset triglyseridit
Kovarasva
Polyglyseryyli-3-dioleatti

Kapselin kuori

Liivate
Glyseroli
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Puhdistettu vesi

Painomuste

Sellakka
Karmiini (E 120)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa OPA/Al/PVC-alumiini-läpipainopakkauksissa
60 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa OPA/Al/PVC-alumiini-läpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos kädet joutuvat kosketuksiin kapselin sisällön kanssa, ne on pestävä välittömästi runsaalla vedellä (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
102 37 Praha 10,
Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

100 mg: 41877
150 mg: 41878

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.11.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nintedanib Zentiva 100 mg mjuka kapslar
Nintedanib Zentiva 150 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Nintedanib Zentiva 100 mg mjuka kapslar

Varje mjuk kapsel innehåller nintedanib esilat motsvarande 100 mg nintedanib.

Nintedanib Zentiva 150 mg mjuka kapslar

Varje mjuk kapsel innehåller nintedanib esilat motsvarande 150 mg nintedanib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuk kapsel (kapsel)

Nintedanib Zentiva 100 mg mjuka kapslar

Persikofärgad, ogenomskinlig, avlång kapsel innehållande gul trögflytande suspension, präglad med "NT 100" i rött bläck och cirka 16 mm lång.

Nintedanib Zentiva 150 mg mjuka kapslar

Brun, ogenomskinlig, avlång kapsel innehållande gul trögflytande suspension, präglad med "NT 150" i rött bläck och cirka 17 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomar för vilka Nintedanib Zentiva 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 Nintedanib Zentiva (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. Nintedanib Zentiva behandlingen 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 Nintedanib Zentiva 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 Nintedanib Zentiva avslutas (se avsnitt 4.4).

Om behandlingen avbrutits på grund av förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) >3 x övre normalgränsen (ULN) kan behandling med Nintedanib Zentiva 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 Nintedanib Zentiva 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 Nintedanib Zentiva 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

Nintedanib Zentiva kapslar ska tas oralt. Kapslarna ska tas tillsammans med mat, sväljas hela med vatten

och får inte tuggas.

Kapseln ska inte öppnas eller krossas för att förhindra oavsiktlig exponering av dem som hanterar kapslarna (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

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 Nintedanib Zentiva 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 Nintedanib Zentiva 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 Nintedanib Zentiva hos upp till 2,1 % av patienterna och kräkningar ledde till utsättning av Nintedanib Zentiva 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 Nintedanib Zentiva sättas ut.

Leverfunktion

Säkerhet och effekt för nintedanib har inte studerats hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B respektive C). Därför rekommenderas inte behandling med Nintedanib Zentiva 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 Nintedanib Zentiva (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 Nintedanib Zentiva påbörjas och under den första månaden av behandling med Nintedanib Zentiva.

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 fosfat (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 Nintedanib Zentiva och noggrann uppföljning av patienten. När transaminaserna har återgått till utgångsvärdena, kan behandling med Nintedanib Zentiva 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 Nintedanib Zentiva 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 leverenzym. Nintedanibexponeringen ökade linjärt med patientålder, vilket också kan leda till en högre risk att utveckla förhöjda leverenzym (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. Icke-allvarliga 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 Nintedanib Zentiva 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 (nintedanib 2,5 % jämfört med placebo 0,7 % i INPULSIS; nintedanib 0,9 % jämfört med placebo 0,9 % i INBUILD; nintedanib 0,7 % jämfört med placebo 0,7 % i SENSCIS) I INPULSIS-studierna var det en större andel av patienterna som fick hjärtinfarkt i nintedanib-gruppen (1,6 %) jämfört med placebogruppen (0,5 %) även om biverkningarna som återspeglade ischemisk hjärtsjukdom var balanserade mellan nintedanib- och placebogruppen. I INBUILD-studien observerades hjärtinfarkt med låg frekvens: nintedanib 0,9 % jämfört med placebo 0,9 %. I SENSCIS-studien observerades hjärtinfarkt med låg frekvens i placebogruppen (0,7 %) och observerades inte i nintedanib-gruppen. Iaktta försiktighet vid behandling av patienter med en förhöjd kardiovaskulär risk, inklusive känd kranskärslsjukdom. Behandlingsuppehåll bör övervägas hos patienter som utvecklar tecken eller symtom på akut myokardis kemi.

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 Nintedanib Zentiva 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 iakttas vid behandling av patienter som tidigare genomgått bukkirurgi, haft magsår, divertikulär sjukdom eller som samtidigt får kortikosteroider eller NSAID-preparat. Nintedanib Zentiva bör sättas in som tidigast 4 veckor efter en bukoperation. Behandlingen med Nintedanib Zentiva ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation eller ischemisk kolit. I undantagsfall kan Nintedanib Zentiva 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 nintedanib, 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.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Några fall av posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden.

PRES är en neurologisk sjukdom (bekräftad med magnetisk resonanstomografi) som kan vara dödlig och som kan manifesteras sig i form av huvudvärk, hypertoni, synstörningar, krampanfall, letargi, förvirring och andra visuella och neurologiska rubbningar. PRES har rapporterats med andra VEGF-hämmare. Vid misstanke om PRES måste behandlingen med nintedanib sättas ut. Det finns ingen erfarenhet av återinsättning av behandling med nintedanib hos patienter som tidigare har drabbats av PRES. Det ska därför ske enligt läkarens rekommendation.

Hypertoni

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

Lunghypertoni

Data om användning av nintedanib 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 SENCIS-studierna.

Nintedanib Zentiva ska inte användas hos patienter med svår lunghypertoni. Noggrann övervakning av patienter med mild till måttlig lunghypertoni rekommenderas.

Sårläkningskomplikationer

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

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.

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 Nintedanib Zentiva 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 nintedanib (se avsnitt 4.2).

Potenta 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-enzymerna 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 farmakokinetiken 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 Nintedanib Zentiva och att använda mycket effektiva preventivmetoder vid behandlingsstart, under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen av Nintedanib Zentiva. 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 rådås att använda en alternativ mycket effektiv preventivmetod.

Graviditet

Det finns ingen information från användningen av nintedanib 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 Nintedanib Zentiva och under behandling efter behov.

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

Om patienten blir gravid under behandling med Nintedanib Zentiva, 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 bröstmjölk. 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 nintedanib.

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

Nintedanib Zentiva 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 nintedanib.

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, viktminskning och förhöjda leverenzzymer.

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 alaninaminotransferas (ALAT)	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Förhöjt alkaliskt fosfatas (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
Posteriot reversibelt encefalopatisyndrom	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens

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	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
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 nintedanib	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %

Diarré som ledde till utsättning av nintedanib	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Förhöjda leverenzym

I INPULSIS-studierna rapporterades förhöjda leverenzym (se avsnitt 4.4) hos 13,6 % jämfört med 2,6 % av de patienter som behandlats med nintedanib respektive placebo. I INBUILD-studien rapporterades förhöjda leverenzym hos 22,6 % jämfört med 5,7 % av de patienter som behandlats med nintedanib respektive placebo. I SENSCIS-studien rapporterades förhöjda leverenzym hos 13,2 % jämfört med 3,1 % av patienter behandlade med nintedanib 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 leverenzym, 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 nintedanib, eller jämförbar mellan behandlingsgrupperna (nintedanib 10,3 % jämfört med placebo 7,8 % i INPULSIS; nintedanib 11,1 % jämfört med placebo 12,7 % i INBUILD; nintedanib 11,1 % jämfört med placebo 8,3 % i SENSCIS). Icke allvarlig näsblödning var den vanligaste rapporterade blödningshändelsen. Allvarliga blödningshändelser uppstod med låg frekvens i de två behandlingsgrupperna (nintedanib 1,3 % jämfört med placebo 1,4 % i INPULSIS; nintedanib 0,9 % jämfört med placebo 1,5 % i INBUILD; nintedanib 1,4 % jämfört med placebo 0,7 % i SENSCIS).

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 (nintedanib 0,8 % jämfört med placebo 0,5 % i INPULSIS; nintedanib 1,5 % jämfört med placebo 1,8 % i INBUILD; nintedanib 1,0 % jämfört med placebo 0,0 % i SENSCIS). 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 tromboser.

Reversering av symtomen har observerats efter utsättning av nintedanib, i vissa fall med kvarstående proteinuri. Behandlingsavbrott ska övervägas hos patienter som utvecklar tecken eller symptom på nefrotiskt syndrom (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Det finns begränsade säkerhetsdata för nintedanib hos pediatrika 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 pediatrika 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 pediatrika 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 FIMEA:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55 00034

FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot eller behandling mot överdosering av nintedanib. 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 leverenzymen 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 L01EX09

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 tyrosinproteinkinase), Lyn (tyrosinproteinkinase lyn), Src (proto-onkogent tyrosinproteinkinase 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)-associeradILD 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 nintedanib 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.

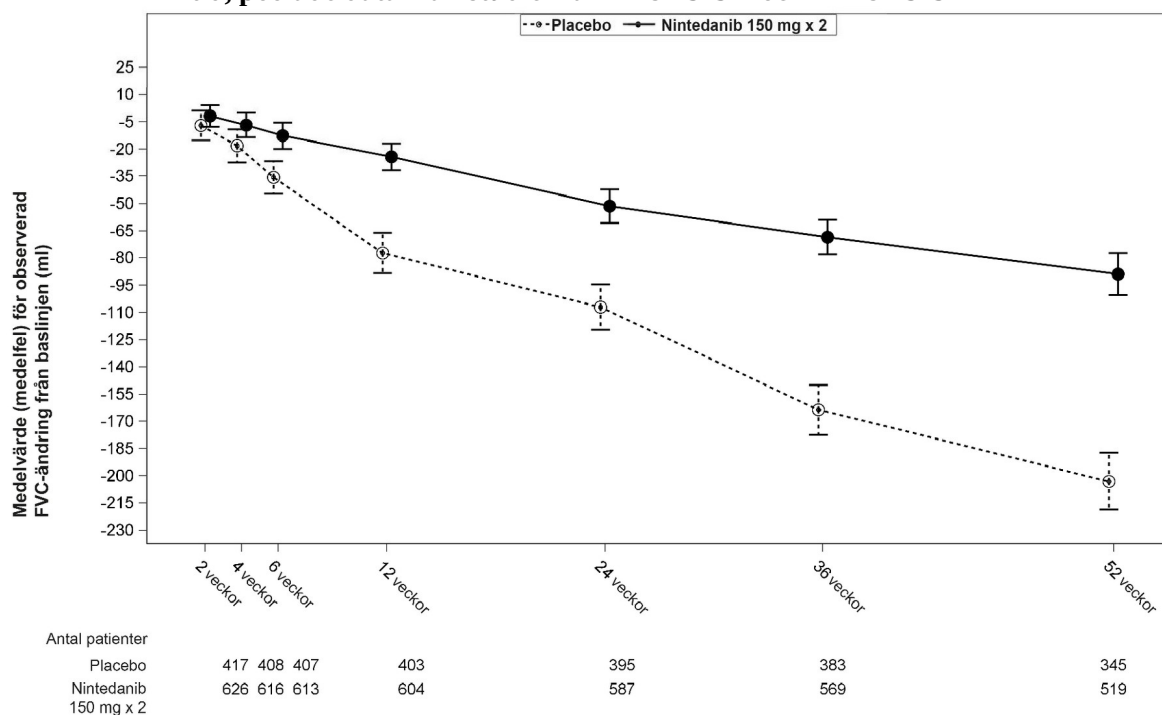
Tabell 3: Årlig minskningstakt av FVC (ml) i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 och INPULSIS-2, poolade	
	Placebo	Nintedanib 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Nintedanib 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Nintedanib 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	Nintedanib 150 mg två gångar dagligen	Placebo	Nintedanib 150 mg två gångar dagligen	Placebo	Nintedanib 150 mg två gångar dagligen
Antal analyserade patienter	204	309	219	329	423	638
5 % tröskel						
Antal (%) FVC-responders 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)
Jämförelse gentemot placebo						
Oddsquot		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

¹Responderpatienter 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.

²Baserat 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	Nintedanib 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Nintedanib 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Nintedanib 150 mg två gånger 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
Risikkvot 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 placebogruppen. Den beräknade medelförändringen från utgångsläge till vecka 52 av totalpoängen på SGRQ mindre i nintedanibgruppen (3,53) än i placebogruppen (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	Nintedanib 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Nintedanib 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Nintedanib 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 förspecificerad sensitivitetanalys 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 riskkvot (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 mortaliteten 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	Nintedanib 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Nintedanib 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Nintedanib 150 mg två gånger 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 nintedanib hos patienter med IPF (INPULSIS-ON)

En öppen förlängningsstudie med nintedanib inkluderade 734 patienter med IPF. Patienter som slutförde behandlingsperioden på 52 veckor i en INPULSIS-studie fick öppen behandling med nintedanib i förlängningsstudien INPULSIS-ON. Mediantid för exponering för patienter behandlade med Nintedanib 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 nintedanib i INPULSIS-studierna i fas III (-113,6 ml per år). Biverkningsprofilen för nintedanib 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 ≤ 35 % av förväntat värde). 136 patienter behandlades med nintedanib 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 nintedanib i INPULSIS fas III-studierna.

Nintedanibs 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 nintedanib 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 nintedanib 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 nintedanib 150 mg två gånger dagligen eller matchande placebo under minst 52 veckor. Medianexponering för nintedanib under hela studien var 17,4 månader och genomsnittlig exponering för nintedanib 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 nintedanib jämfört med patienter som fick placebo (tabell 8) vilket motsvarar en relativ behandlingseffekt på 57,0 %.

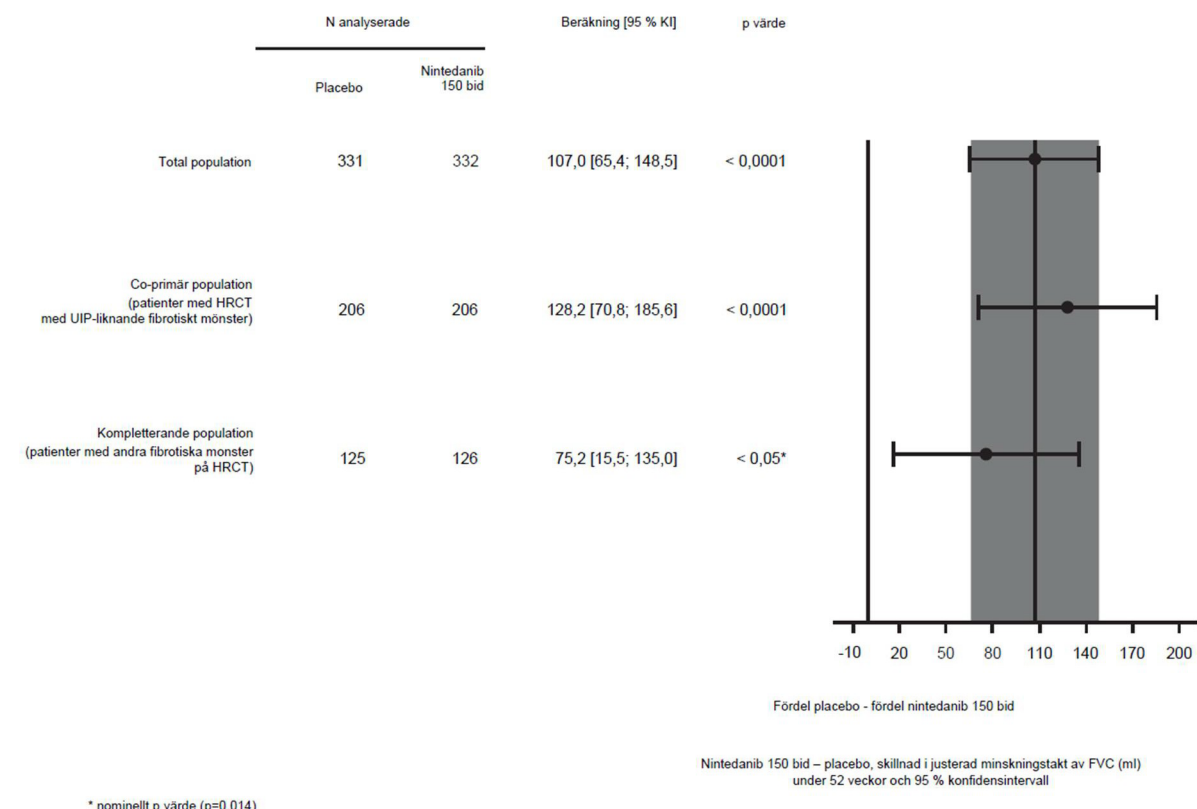
Tabell 8: Årlig minskningstakt av FVC (ml) under 52 veckor

	Placebo	Nintedanib 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

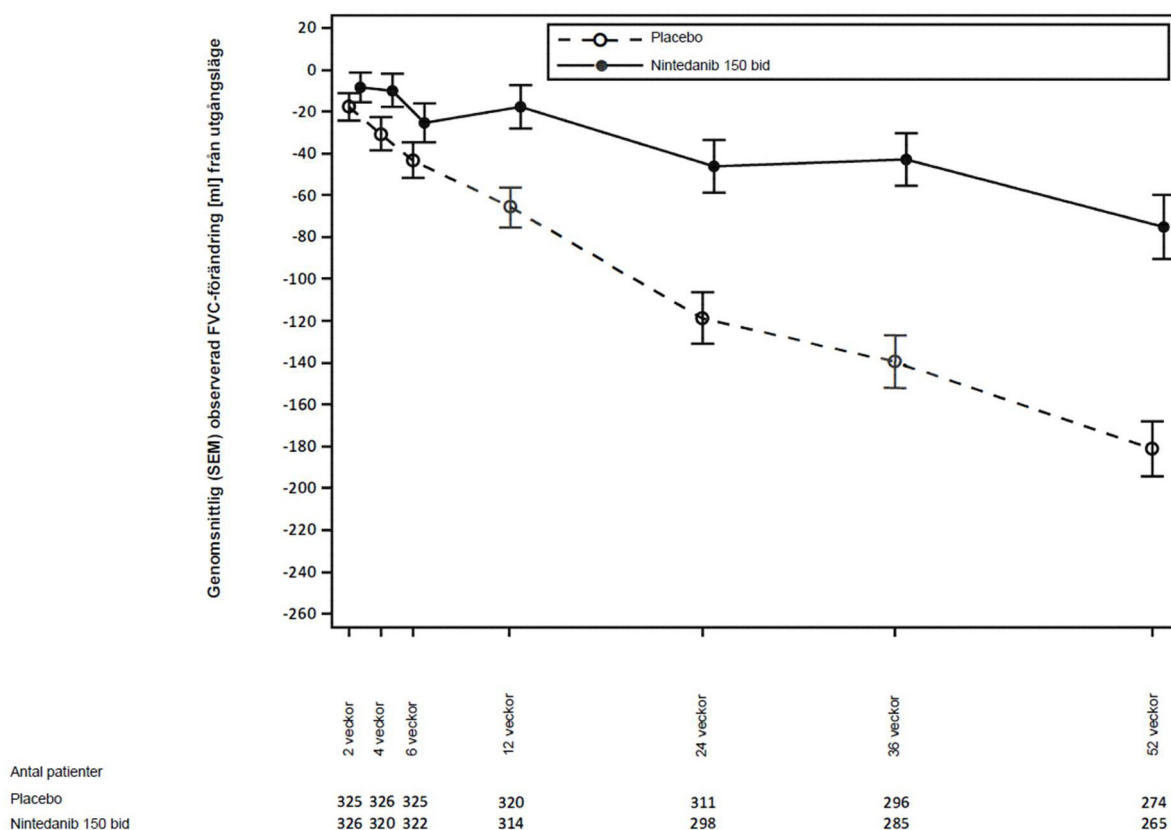


bid = två gånger dagligen

Effektresultaten av nintedanib för att reducera den årliga minskningstakten av FVC bekräftades av alla förspecificerade sensitivitetsanalyser och överensstämmande resultat observerades i de förspecificerade 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 nintedanib 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 placebogruppen (-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 nintedanib-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	Nintedanib 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

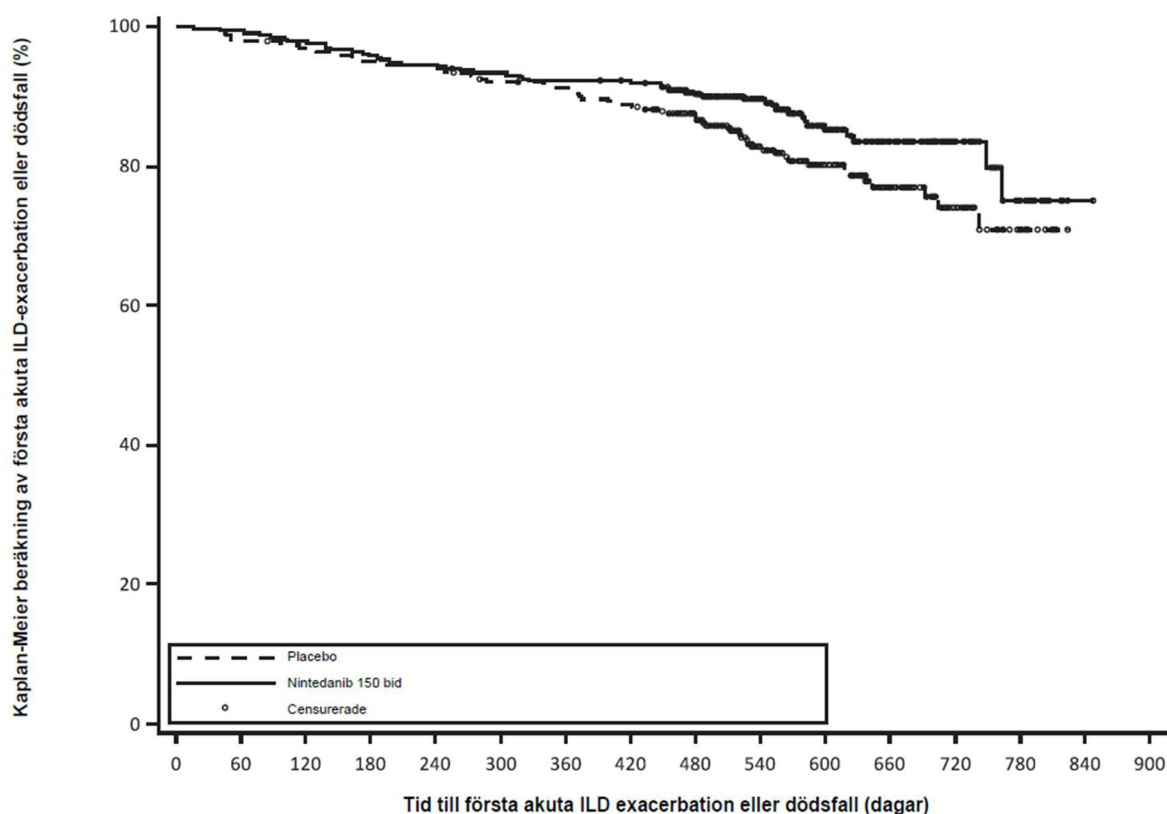
¹Responderpatienter är de som inte hade en relativ minskning över 5 % eller större än 10 % av förväntad FVC %, beroende på tröskel och med en FVC-utvärdering efter 52 veckor (patienter med avsaknad av data vid vecka 52 ansågs vara non-responders).

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 nintedanib-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 nintedanib 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		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
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 nintedanib-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 nintedanib 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 nintedanib. Andelen patienter med en händelse var 40,4 % i nintedanib-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 nintedanib 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 nintedanib-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 symtampoäng på L-PF (*Living with Pulmonary Fibrosis*) för domänen dyspné vid vecka 52 var 4,28 i nintedanib-gruppen jämfört med 7,81 i placebogrupper. Den justerade genomsnittliga förändringen mellan grupperna till fördel för nintedanib 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 nintedanib-gruppen jämfört med 4,25 i placebogrupper. Den justerade genomsnittliga förändringen mellan grupperna till fördel för nintedanib var -6,09 (95 % KI: -9,65, -

2,53, nominellt $p=0,0008$).

Systemisk skleros-associerad interstitiell lungsjukdom (SSc-ILD)

Den kliniska effekten av nintedanib 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 nintedanib 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 nintedanib 15,4 månader; genomsnittlig exponering för nintedanib 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 nintedanib 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	Nintedanib 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

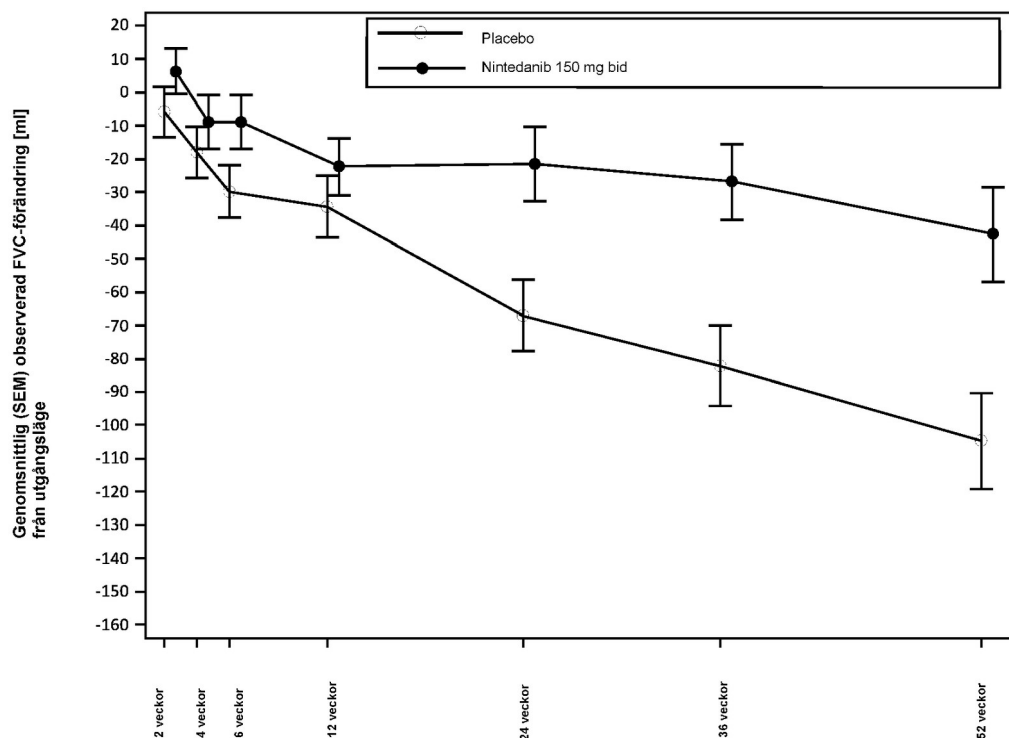
¹Baserat på en random coefficient regression (RCR)-modell med fastställda kategoriska effekter av behandling, ATA-status, kön, fastställda kontinuerliga effekter av tid, FVC (ml) vid utgångsläge, ålder, längd, och inkluderande interaktioner mellan behandling över tid och utgångsvärde över tid. Slumpmässiga 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 nintedanib för att reducera den årliga minskningstakten av FVC var likartad för förspecificerade sensitivitetanalyser 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 nintedanibs bromsande effekter på sjukdomsprogress för SSc-ILD. Dessutom hade färre patienter i nintedanib-gruppen en absolut FVC-minskning > 5 % förväntat (20,6 % i nintedanib-gruppen jämfört med 28,5 % i placebogrupper, OR=0,65, p=0,0287). Den relativa FVC-minskningen i ml > 10 % var jämförbar mellan de båda grupperna (16,7 % i nintedanib-gruppen jämfört med 18,1 % i placebogrupper, 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 nintedanib (*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



Antal patienter							
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 mg bid	283	281	273	278	265	262	241

bid = två gånger dagligen

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

	Placebo	Nintedanib 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

¹Baserad 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	Nintedanib 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

¹Baserat 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 nintedanib-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 nintedanib-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 nintedanib-gruppen (N=10; 3,5 %) och placebogruppen (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 nintedanib 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 nintedanib 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 obliterativ 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 $AUC_{t,ss}$ baserad på provtagning vid steady state var i stort sett likartad hos barn och ungdomar och jämförbar med den $AUC_{t,ss}$ 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 referensläkemedlet som innehåller nintedanib 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 referensläkemedlet som innehåller nintedanib 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 minskar av transportöreffekter och omfattande första-passage-metabolism. Exponeringen för nintedanib ökade dosproportionellt 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 % esterklivning. 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 halveringstiden 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 upprepad 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 $AUC_{t,ss}$ -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. $AUC_{t,ss}$ 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 (kroppsviktscorrigerat). 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 $AUC_{t,ss}$ 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 nintedanib och bosentan hos friska frivilliga. Försökspersoner fick en engångsdos på 150 mg nintedanib 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 μ g etinylöstradiol kombinerat med 150 μ g levonorgestrel före och efter en dos på 150 mg nintedanib två

gångar 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 upprepad 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.

Gentotoxicitetsstudier visade ingen mutagen potential för nintedanib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Triglycerider, medellångkedjiga

Hårt fett

Polyglyceryl-3-dioleat

Kapselhölje

Gelatin

Glycerol

titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Renat vatten

Tryckfärg

Schellack

Karmin (E 120)

Propylenglykol (E 1520)

Simetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 x 1 mjuka kapslar i perforerade endosblister av OPA/Al/PVC-aluminium

60 x 1 mjuka kapslar i perforerade endosblister av OPA/Al/PVC-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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
102 37 Prag 10,
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 41877

150 mg: 41878

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.11.2024