

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nintedanib Viatris 100 mg bløde kapsler

Nintedanib Viatris 150 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nintedanib Viatris 100 mg bløde kapsler

Hver blød kapsel indeholder nintedanibesilat svarende til 100 mg nintedanib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 100 mg blød kapsel indeholder 1,2 mg sojalecithin.

Nintedanib Viatris 150 mg bløde kapsler

Hver blød kapsel indeholder nintedanibesilat svarende til 150 mg nintedanib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 150 mg blød kapsel indeholder 1,8 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel (kapsel).

Nintedanib Viatris 100 mg bløde kapsler

Nintedanib Viatris 100 mg bløde kapsler er ferskenfarvede, uigennemsigtige, aflange kapsler af blød gelatine med "JF1" påtrykt og en omtrentlig størrelse på 16 mm×6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg bløde kapsler

Nintedanib Viatris 150 mg bløde kapsler er brune, uigennemsigtige, aflange kapsler af blød gelatine med "JF2" påtrykt og en omtrentlig størrelse på 18 mm×7 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

Nintedanib Viatris er indiceret til børn og unge i alderen 6 til 17 år til behandling af klinisk signifikante, progressive fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Nintedanib Viatris er indiceret til behandling af systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS) hos voksne, unge og børn i alderen 6 år og ældre.

4.2 Dosering og administration

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

Pædiatriske patienter: Behandling bør kun initieres efter inddragelse af et tværfagligt team (læger, radiologer, patologer), der har erfaring i diagnosticering og behandling af fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS).

Dosering

Voksne

- *Idiopatisk lungefibrose (IPF)*
- *Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) med en progressiv fænotype*
- *Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS)*

Den anbefalede dosis er 150 mg nintedanib to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum. En dosis på 100 mg to gange dagligt anbefales udelukkende til patienter, der ikke tolererer en dosis på 150 mg to gange dagligt.

Hvis en dosis springes over, bør administrationen genoptages på det næste planlagte tidspunkt og med den anbefalede dosis. Hvis en dosis springes over, bør patienten ikke tage en ekstra dosis. Den anbefalede højeste daglige dosis på 300 mg må ikke overskrides.

Dosisjusteringer

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

Hvis diarré, kvalme og/eller opkastning varer ved på trods af passende understøttende behandling (herunder antiemetisk behandling), kan en dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen blive nødvendig. Behandlingen kan genoptages med en nedsat dosis (100 mg to gange dagligt hos voksne patienter) eller ved den fulde dosis (150 mg to gange dagligt hos voksne patienter). Behandlingen med nintedanib bør seponeres i tilfælde af vedvarende svær diarré, kvalme og/eller opkastning på trods af symptomatisk behandling (se pkt. 4.4).

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

Se tabel 1 for specifikke anbefalinger vedrørende dosisreduktion i forbindelse med håndtering af bivirkninger hos den pædiatriske population.

Børn og unge i alderen 6 til 17 år

- *Behandling af klinisk signifikante, progressive fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS)*
- *Behandling af systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS)*

Væksten skal overvåges regelmæssigt, og det anbefales at evaluere vækstmæssige forandringer i epifyseplader ved årlig billeddiagnostik af knoglerne hos patienter med åbne epifyser. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn på væksthæmning eller vækstmæssige forandringer i epifysepladerne (se pkt. 4.4 og 4.8).

Der skal udføres tandundersøgelser regelmæssigt, mindst hver 6. måned, indtil tandudviklingen er afsluttet (se pkt. 4.4 og 4.8).

Den anbefalede dosis af nintedanib til pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år er baseret på patientens vægt og administreres to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum (se tabel 1). Dosis bør justeres efter vægt i løbet af behandlingen.

Tabel 1: Nintedanib-dosis og anbefalet reduceret dosis i milligram (mg) efter kropsvægt i kilogram (kg) for pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år

Vægtinterval	Nintedanib-dosis	Reduceret nintedanib-dosis*
13,5** – 22,9 kg	50 mg (to 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt	25 mg [#] (én 25 mg [#] kapsel) to gange dagligt
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tre 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt	50 mg (to 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt
33,5 – 57,4 kg	100 mg (én 100 mg kapsel eller fire 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt	75 mg (tre 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt
57,5 kg og derover	150 mg (én 150 mg kapsel eller seks 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt	100 mg (én 100 mg kapsel eller fire 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt
* Reduceret dosis anbefales til børn og unge med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) og til håndtering af bivirkninger i den pædiatriske population. For flere oplysninger om håndteringen af bivirkninger, se ovenfor.		
** Vægt under 13,5 kg: Behandlingen bør afbrydes, hvis patienten oplever et vægttab til under 13,5 kg.		

[#]Nintedanib Viatrix fås kun som 100 mg og 150 mg bløde kapsler. Derfor er det ikke muligt at administrere Nintedanib Viatrix til pædiatriske patienter, der har brug for mindre end en fuld dosis på 100 mg. Hvis en alternativ dosis er nødvendig, bør andre nintedanib-produkter, der tilbyder en sådan mulighed, anvendes.

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der sås ingen overordnede forskelle i sikkerhed og virkning hos ældre patienter. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter. Det er mere sandsynligt, at patienter ≥ 75 år kræver dosisreduktion for at håndtere bivirkninger (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

Hos voksne patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) er den anbefalede dosis af nintedanib 100 mg to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum. Hos pædiatriske patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) anbefales en reduceret startdosis (se tabel 1). Hos voksne og pædiatriske patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) kan seponering eller afbrydelse af behandlingen overvejes i forbindelse med håndtering af bivirkninger.

Nintedanibs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos voksne og pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion klassificeret som Child Pugh B og C. Behandling med nintedanib anbefales ikke til voksne og pædiatriske patienter med moderat (Child Pugh B) og svært (Child Pugh C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Nintedanib's sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter under 6 år. Behandling af børn under 6 år med nintedanib anbefales derfor ikke. Nintedanib er ikke blevet undersøgt hos patienter med en vægt på under 13,5 kg og anbefales derfor ikke til denne population (se pkt. 5.1).

Administration

Nintedanib Viatris er til oral anvendelse. Kapslerne bør tages sammen med mad. Kapslerne skal synkes hele sammen med vand og må ikke tygges. Kapslen må ikke åbnes eller knuses (se pkt. 6.6). Nintedanib Viatris-kapsler kan tages med en lille mængde (en teskefuld) kold eller tempereret blød mad, såsom æblemos eller chokoladebudding, og skal sluges hele med det samme for at sikre, at kapslerne forbliver intakte.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mave-tarm-kanalen

Diarré

I de kliniske studier var diarré den hyppigst rapporterede gastrointestinale bivirkning (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter var bivirkningen af let til moderat intensitet og forekom inden for de første tre måneders behandling.

I perioden efter markedsføring er der rapporteret om alvorlige tilfælde af diarré, som har ført til dehydrering og elektrolytforstyrrelser. Ved de første tegn på diarré skal der iværksættes behandling i form af tilstrækkelig hydrering og lægemidler mod diarré, f.eks. loperamid, og dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen med nintedanib kan genoptages med en reduceret dosis eller den fulde dosis (se pkt. 4.2). Ved vedvarende, svær diarré på trods af symptomatisk behandling bør nintedanib seponeres.

Kvalme og opkastning

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

Hvis symptomerne varer ved på trods af passende understøttende behandling (herunder antiemetisk behandling), kan dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen være nødvendig. Behandlingen kan genoptages med en reduceret dosis eller den fulde dosis (se pkt. 4.2 Dosisjusteringer). Ved vedvarende, alvorlige symptomer bør nintedanib seponeres.

Leverfunktion

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

Der er observeret tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade under behandling med nintedanib, herunder svær leverskade med dødelig udgang. Hovedparten af leverhændelserne opstår i løbet af de første tre måneders behandling. Derfor bør hepatisk aminotransferase- og bilirubin-niveauer måles før initiering af behandling og i løbet af den første måneds behandling med nintedanib. Patienterne bør overvåges med regelmæssige intervaller i de efterfølgende to måneders behandling og derefter regelmæssigt, f.eks. ved hvert patientbesøg eller som klinisk indiceret.

Forhøjelse af leverenzymmer (ALAT, ASAT, basisk fosfatase i blodet (ALP), gammaglutamyltransferase (GGT), se pkt. 4.8) og bilirubin var i de fleste tilfælde reversible ved dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen. Hvis de målte aminotransferaseniveauer (ASAT eller ALAT) er $> 3 \times \text{ULN}$, anbefales dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen med nintedanib, og patienten skal overvåges nøje. Når aminotransferaseværdierne er vendt tilbage til *baseline*, kan behandlingen med nintedanib genoptages med den fulde dosis eller reduceret dosis, som efterfølgende kan øges til den fulde dosis (se pkt. 4.2 Dosisjusteringer). Hvis eventuelle leverenzymforhøjelser forbindes med kliniske tegn eller symptomer på leverskade, f.eks. gulsot, skal nintedanib seponeres permanent. Andre årsager til forhøjede leverenzymmer bør undersøges.

Voksne patienter med lav legemsvægt ($< 65 \text{ kg}$), asiatiske og kvindelige patienter har en større risiko for forhøjede niveauer af leverenzymmer. Eksponeringen for nintedanib steg lineært med patienternes alder, hvilket også kan medføre en øget risiko for udviklingen af forhøjede leverenzymmer (se pkt. 5.2). Tæt overvågning af patienter med disse risikofaktorer anbefales.

Nyrefunktion

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

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

Blødning

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

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

Arterielle tromboemboliske hændelser

Patienter med nyligt myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen blev ekskluderet fra de kliniske studier. I kliniske studier med voksne patienter blev arterielle tromboemboliske hændelser indberettet sjældent (nintedanib 2,5 % *versus* placebo 0,7 % for INPULSIS, nintedanib 0,9 % *versus* placebo 0,9 % for INBUILD, nintedanib 0,7 % *versus* placebo 0,7 % for SENCIS). I INPULSIS-studierne oplevede en større procentdel af patienterne myokardieinfarkt i nintedanib-gruppen (1,6 %) sammenlignet med placebogruppen (0,5 %), mens uønskede hændelser relateret til iskæmisk hjertesygdom var jævnt fordelt mellem nintedanib- og placebogrupperne. I INBUILD-studiet blev myokardieinfarkt observeret med en lav hyppighed: nintedanib 0,9 % *versus* placebo 0,9 %. I SENCIS-studiet blev myokardieinfarkt observeret med en lav hyppighed i placebogruppen (0,7 %) og ikke observeret i nintedanib-gruppen.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget kardiovaskulær risiko, herunder kendt koronararteriesygdom. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på akut myokardieiskæmi.

Aneurismer og arterielle dissektioner

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

Venøs tromboemboli

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

Gastrointestinal perforation og iskæmisk colitis

I kliniske studier med voksne patienter var hyppigheden af patienter med perforation op til 0,3 % i begge behandlingsgrupper. På grund af nintedanibs virkningsmekanisme kan patienter have en øget risiko for gastrointestinale perforationer. Tilfælde af gastrointestinal perforation og tilfælde af iskæmisk colitis, blandt hvilke nogle havde dødelig udgang, er rapporteret efter markedsføring. Særlig forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med tidligere abdominalkirurgi, tidligere mavesår, divertikulær sygdom eller ved samtidig behandling med kortikosteroider eller NSAIDs. Behandling med nintedanib bør tidligst påbegyndes fire uger efter abdominalkirurgi. Nintedanib bør seponeres permanent hos patienter, der udvikler gastrointestinal perforation eller iskæmisk colitis. Behandling med nintedanib kan undtagelsesvis genoptages, når iskæmisk colitis er helt væk, og der er udført en nøje vurdering af patientens tilstand og andre risikofaktorer.

Nefrotisk proteinuri og trombotisk mikroangiopati

Der er kun indberettet meget få tilfælde af nefrotisk proteinuri med eller uden nedsat nyrefunktion efter markedsføring. Histologiske fund i individuelle tilfælde var i overensstemmelse med glomerulær mikroangiopati med eller uden nyretromber. Det er observeret, at symptomerne forsvandt efter nintedanib blev seponeret, med residual proteinuri i nogle tilfælde. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom.

VEGF-hæmmere er blevet forbundet med trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive indberetning af meget få tilfælde for nintedanib. Hvis laboratorie- eller kliniske fund associeret med TMA forekommer hos en patient, der modtager nintedanib, skal behandling med nintedanib seponeres og en grundig evaluering for TMA skal gennemføres.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Der er rapporteret nogle tilfælde af posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) efter markedsføring. PRES er en neurologisk lidelse (bekræftet med magnetisk resonansscanning), som kan vise sig ved hovedpine, hypertension, synsforstyrrelser, krampeanfald, letargi, forvirring og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser, og det kan være dødeligt. PRES er blevet rapporteret med andre VEGF-hæmmere. Hvis der er mistanke om PRES, skal behandlingen med nintedanib seponeres. Genoptagelse af behandling med nintedanib hos patienter der tidligere har oplevet PRES er ikke kendt og behandlingen bør kun genoptages efter lægens anbefaling.

Hypertension

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

Pulmonal hypertension

Data for anvendelsen af nintedanib hos patienter med pulmonal hypertension er begrænset. Patienter med signifikant pulmonal hypertension (hjerterindeks ≤ 2 l/min/m², eller parenteral epoprostenol/treprostinil, eller signifikant højresidet hjertesvigt) blev ekskluderet fra at deltage i INBUILD- og SENCIS-studierne.

Patienter med svær pulmonal hypertension bør ikke behandles med nintedanib. Tæt overvågning anbefales hos patienter med let til moderat pulmonal hypertension.

Sårhelingskomplikationer

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

Administration sammen med pirfenidon

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

Virkning på QT-interval

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

Allergisk reaktion

Nintedanib Viartis indeholder sojalechitin. Indtagelse af soja med kosten vides at forårsage allergiske reaktioner, herunder svær anafylaksi, hos personer med sojaallergi (se pkt. 4.3). Patienter med kendt allergi over for jordnødderprotein har en øget risiko for svære reaktioner på sojapreparater.

Pædiatrisk population

Data vedrørende anvendelse af nintedanib til pædiatriske patienter er begrænset til en lille undergruppe af fibroserende interstitielle lungesygdomme (se pkt. 5.1). Denne undergruppe dækker ikke alle ætiologier, der er forbundet med progressiv fibroserende interstitiel lungesygdom hos pædiatriske patienter.

Der er større usikkerhed med hensyn til omfanget af behandlingsfordelene hos pædiatriske patienter end hos voksne.

Ovenstående forholdsregler for voksne patienter skal også følges for pædiatriske patienter.

Se tabel 1 for specifikke anbefalinger vedrørende dosisreduktion hos den pædiatriske population.

Særlige forhold for den pædiatriske population er beskrevet nedenfor:

Knogleudvikling og vækst

Der blev observeret reversible ændringer i epifysepladernes vækst under prækliniske studier (se pkt. 5.3). I det pædiatriske kliniske studie blev der ikke observeret signifikante reduktioner i vækstraten, mens de fik nintedanib. Der foreligger imidlertid ingen langtidssikkerhedsdata for pædiatriske patienter.

Væksten skal overvåges regelmæssigt, og det anbefales at evaluere vækstmæssige forandringer i epifysepladerne ved årlig billeddiagnostik af knoglerne hos patienter med åbne epifyser. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn på væksthæmning eller vækstmæssige forandringer i epifysepladerne.

Forstyrrelser i tandudviklingen

Der blev observeret forstyrrelser i tandudviklingen i prækliniske studier (se pkt. 5.3). I det pædiatriske kliniske studie blev risikoen for forstyrrelser i tandudviklingen ikke bekræftet.

Som en sikkerhedsforanstaltning skal der udføres tandlægeundersøgelser regelmæssigt, mindst hver 6. måned, indtil tandudviklingen er afsluttet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

P-glykoprotein (P-gp)

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

Potente P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin og perikon) kan reducere eksponeringen for nintedanib. Valg af et andet lægemiddel med ingen eller minimale P-gp-inducerende egenskaber skal overvejes ved samtidig administrering.

Cytokrom (CYP)-enzym

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

Administration sammen med andre lægemidler

Administration af nintedanib sammen med orale hormonale kontraceptiva ændrede ikke de orale hormonale kontraceptivas farmakokinetik i et relevant omfang (se pkt. 5.2).

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Nintedanib kan forårsage fosterskader hos mennesker (se pkt. 5.3). Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de er i behandling med nintedanib, og bruge meget sikre kontraceptionsmetoder ved initieringen af, under behandlingen med og i mindst tre måneder efter den sidste dosis af nintedanib. Nintedanib påvirker ikke ethinylestradiols og levonorgestrels plasmaeksposering i relevant grad (se pkt. 5.2). Virkningen af orale hormonale kontraceptiva kan blive kompromitteret på grund af opkastning og/eller diarré eller andre tilstande, hvor absorptionen kan blive påvirket. Kvinder, som tager orale hormonale kontraceptiva, og som oplever disse tilstande, skal rådes til at anvende en alternativ kontraceptionsmetode, som er meget sikker.

Fertilitet

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

Graviditet

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

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

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier og efter markedsføring omfattede de hyppigst indberettede bivirkninger forbundet med nintedanib diarré, kvalme og opkastning, abdominalsmerter, nedsat appetit, vægttab og forhøjede leverenzymmer. Se pkt. 4.4 for behandling af udvalgte bivirkninger.

Oversigt over bivirkninger, opstillet i tabelform

Tabel 2 er en oversigt over bivirkninger i henhold til MedDRA-systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori ved brug af den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger efter hyppighedskategori

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

Hyppighed			
Systemorganklasse, foretrukken term	Idiopatisk lungefibrose	Andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype	Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom
Nyrer og urinveje			
Nyresvigt (se pkt. 4.4)	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke almindelig
Proteinuri	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Diarré

I kliniske studier (se pkt. 5.1) var diarré den hyppigst rapporterede gastrointestinale hændelse. Hos de fleste patienter var hændelsen af let til moderat intensitet. Hos mere end to tredjedel af de patienter, der fik diarré, var første forekomst allerede i de første tre måneder af behandlingen. Hos de fleste patienter blev hændelserne håndteret ved behandling af diarré, dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4). En oversigt over de indberettede hændelser med diarré i kliniske studier er opstillet i tabel 3:

Tabel 3: Diarré i kliniske studier over 52 uger

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

Forhøjede leverenzzymer

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

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

Blødning

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

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

Proteinuri

I kliniske studier var hyppigheden af patienter, der oplevede proteinuri, lav og sammenlignelig mellem behandlingsarmene (nintedanib 0,8 % *versus* placebo 0,5 % for INPULSIS, nintedanib 1,5 % *versus* placebo 1,8 % for INBUILD, nintedanib 1,0 % *versus* placebo 0,0 % for SENCIS). Nefrotisk syndrom er ikke rapporteret i kliniske studier. Efter markedsføring er der kun indberettet meget få tilfælde af nefrotisk proteinuri med eller uden nedsat nyrefunktion. Histologiske fund i individuelle tilfælde var i overensstemmelse med glomerulær mikroangiopati med eller uden nyretromber. Det er observeret, at symptomerne forsvandt efter nintedanib blev seponeret, med residual proteinuri i nogle tilfælde. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede sikkerhedsdata for nintedanib hos pædiatriske patienter.

I alt 39 patienter i alderen 6 til 17 år blev behandlet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed, efterfulgt af en åben behandling med nintedanib af variabel varighed (se pkt. 5.1). I overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der ses hos voksne patienter med IPF, andre kroniske fibroserende ILS med progressiv fænotype og SSc-ILS, var de hyppigst rapporterede bivirkninger med nintedanib i den placebokontrollerede periode diarré (38,5 %), opkastning (26,9 %), kvalme (19,2 %), abdominalsmerter (19,2 %) og hovedpine (11,5 %).

Lever- og galdevejslidelser rapporteret med nintedanib i den placebokontrollerede periode var leverskade (3,8 %) og forhøjet leverfunktionsprøve (3,8 %). På grund af begrænsede data er det usikkert, om risikoen for lægemiddelinduceret leverskade er den samme hos børn som hos voksne (se pkt. 4.4).

Baseret på non-kliniske fund blev knogle- og tandudvikling samt vækst overvåget som mulige risici i det pædiatriske kliniske studie (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

Procentdelen af patienter med patologiske fund af epifysevækstplade opstået under behandlingen var sammenlignelig på tværs af behandlingsgrupperne ved uge 24 (7,7 % i begge behandlingsgrupper). Indtil uge 52 var procentdelen af patienter med patologiske fund for nintedanib/nintedanib: 11,5 % og for placebo/nintedanib: 15,4 %.

Procentdelen af patienter med patologiske fund under tandeftersyn eller -billeddiagnostik opstået under behandlingen var 46,2 % i nintedanib-gruppen og 38,5 % i placebogruppen indtil uge 24. Indtil uge 52 var procentdelen af patienter med patologiske fund for nintedanib/nintedanib: 50,0 % og for placebo/nintedanib: 46,2 %.

Der foreligger ingen langtidssikkerhedsdata for pædiatriske patienter. Der er usikkerhed om den mulige påvirkning af vækst, tandudvikling, pubertet og risiko for leverskade.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod eller behandling af overdosering med nintedanib. To patienter i onkologiprogrammet fik en overdosis på højst 600 mg to gange dagligt i op til otte dage. De observerede bivirkninger var forenelige med den kendte sikkerhedsprofil for nintedanib, dvs.

forhøjede leverenzymmer og gastrointestinale symptomer. Begge patienter kom sig efter disse bivirkninger. I INPULSIS-studierne blev en patient utilsigtet eksponeret for en dosis på 600 mg dagligt i 21 dage i alt. En ikke-almindelig bivirkning (nasopharyngitis) opstod og forsvandt i løbet af perioden med den forkerte dosering uden forekomst af andre indberettede bivirkninger. I tilfælde af overdosering skal behandlingen afbrydes og generel understøttende behandling iværksættes efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX09

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Idiopatisk lungefibrose (IPF)

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

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

Årligt fald i FVC

Det årlige fald i FVC (i ml) blev signifikant reduceret hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med patienter, der fik placebo. Behandlingsvirkningen var konsistent i begge studier. Se tabel 4 for individuelle og samlede studieresultater.

Tabel 4: Årligt fald i FVC (ml) i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og deres samlede data – *treated set*

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

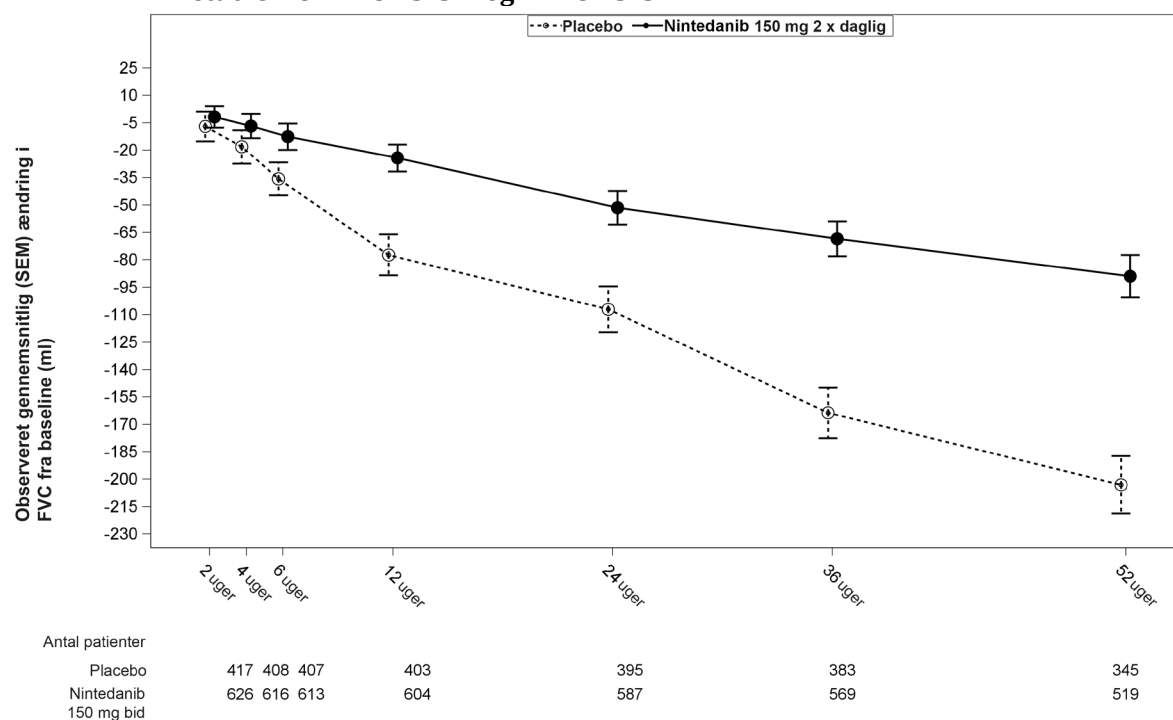
¹ Estimat baseret på en tilfældig koefficientregressionsmodel.

CI: konfidensinterval

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

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

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



bid = to gange dagligt

FVC-responder-analyse

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

Tabel 5: Andel af FVC-respondere ved uge 52 i studierne INPULSIS-1, INPULSIS-2 og de samlede data – treated set

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

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

² Baseret på logistisk regression.

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

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

Tabel 6: Hyppighed af patienter med et fald ≥ 10 % i FVC % forventet eller død i 52 uger og tid til progression i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samt deres samlede data – treated set

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Nintedanib 150 mg to gange dagligt	Placebo	Nintedanib 150 mg to gange dagligt	Placebo	Nintedanib 150 mg to gange dagligt
Antal i risiko	204	309	219	329	423	638
Patienter med hændelser, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Sammenlignet med placebo ¹						
p-værdi ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio ³		0,53		0,67		0,60
95 % CI		(0,39-0,72)		(0,51-0,89)		(0,49-0,74)

¹ Baseret på data indsamlet op til 372 dage (52 uger + 7 dages margin).

² Baseret på en Log-rank-test.

³ Baseret på en Cox' regressionsmodel.

Ændring fra baseline i samlet SGRQ-score ved uge 52

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

Tid til den første akutte IPF-eksacerbation

I INPULSIS-studiernes samlede analyse blev en numerisk lavere risiko for den første akutte eksacerbation observeret hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med placebo. Se tabel 7 for individuelle og samlede studieresultater.

Tabel 7: Andel af patienter med akutte IPF-eksacerbationer i 52 uger og analyse af tid til første eksacerbation baseret på investigatorindberettede hændelser i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og deres samlede data – *treated set*

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Nintedanib 150 mg to gange dagligt	Placebo	Nintedanib 150 mg to gange dagligt	Placebo	Nintedanib 150 mg to gange dagligt
Antal i risiko	204	309	219	329	423	638
Patienter med hændelser, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Sammenlignet med placebo ¹						
p-værdi ²		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio ³		1,15		0,38		0,64
95 % CI		(0,54-2,42)		(0,19-0,77)		(0,39-1,05)

¹ Baseret på data indsamlet op til 372 dage (52 uger + 7 dages margin).

² Baseret på en Log-rank-test.

³ Baseret på en Cox' regressionsmodel.

I en præspecificeret sensitivitetsanalyse var hyppigheden af patienter med mindst én vurderet eksacerbation, der forekom inden for 52 uger, lavere i nintedanib-gruppen (1,9 % af patienterne) end i placebogruppen (5,7 % af patienterne). Analysen af tid til hændelse af de vurderede eksacerbationer, baseret på de samlede data, resulterede i en *hazard ratio* (HR) på 0,32 (95 % CI: 0,16; 0,65, $p = 0,0010$).

Overlevelsesanalyse

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

Tabel 8: Mortalitet (alle årsager) i 52 uger i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og deres samlede data – *treated set*

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

¹ Baseret på data indsamlet op til 372 dage (52 uger + 7 dages margin).

² Baseret på en Log-rank-test.

³ Baseret på en Cox' regressionsmodel.

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

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

IPF-patienter med fremskreden nedsat lungefunktion (INSTAGE)

INSTAGE var et multinationalt, prospektivt, randomiseret, dobbeltblindet, klinisk multicenterstudie med parallelle grupper af IPF-patienter med fremskreden nedsat lungefunktion (DLCO $\leq$ 35 % forventet) i 24 uger. 136 patienter blev behandlet med nintedanib som monoterapi. Resultatet for det primære endepunkt viste en reduktion i den samlede score i spørgeskemaet *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ, med -0,77 enheder ved uge 12 baseret på den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline*. En *post hoc*-sammenligning påviste, at faldet i FVC hos disse patienter var overensstemmende med faldet i FVC hos patienter med mindre fremskreden sygdom, og som blev behandlet med nintedanib i INPULSIS fase III-studierne. Nintedanibs sikkerheds- og tolerabilitetsprofil hos IPF-patienter med fremskreden nedsat lungefunktion var tilsvarende den profil, som blev observeret i INPULSIS fase III-studierne.

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

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

hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med pirfenidon som tillægsbehandling til nintedanib *versus* nintedanib alene.

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

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

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

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

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

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

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

Årligt fald i FVC

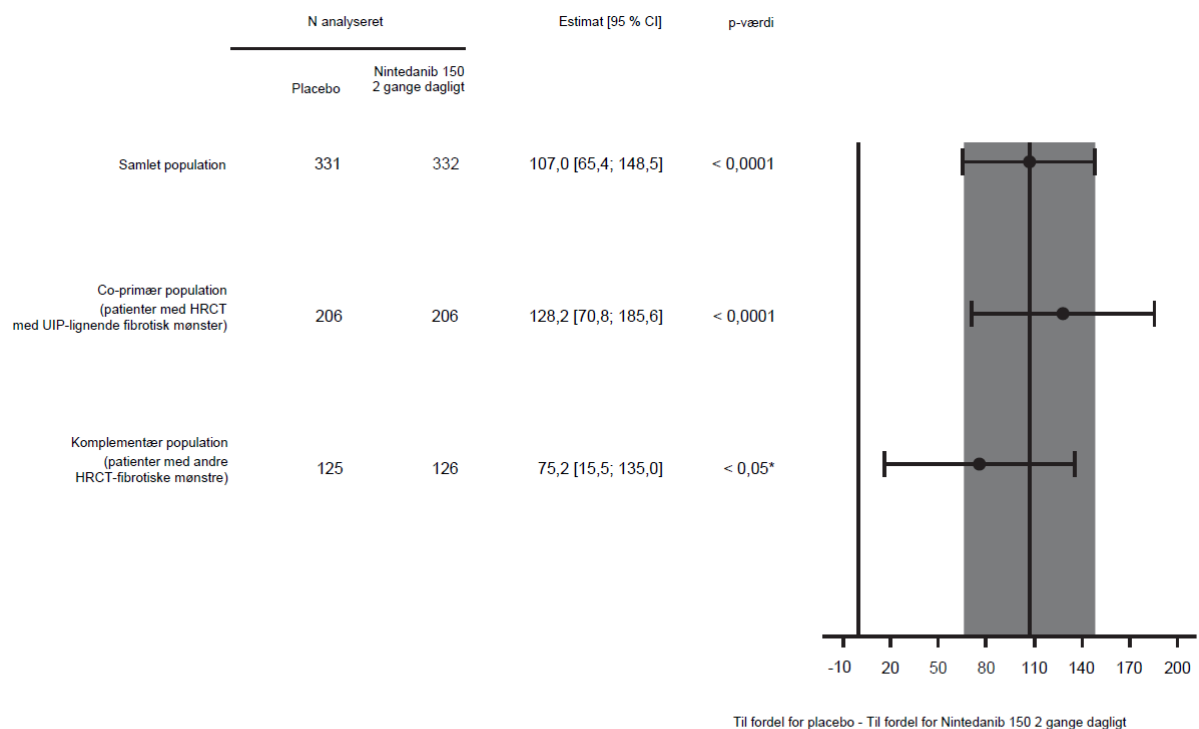
Det årlige fald i FVC (i ml) i løbet af 52 uger var signifikant reduceret med 107,0 ml hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med patienter, der fik placebo (tabel 9), hvilket svarer til en relativ behandlingsvirkning på 57,0 %.

Tabel 9: Årligt fald i FVC (ml) i løbet af 52 uger

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

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

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

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

Nintedanib 150 2 gange dagligt – Placebo forskel i justeret fald i FVC [ml] over 52 uger og 95 % konfidensinterval

* nominel p-værdi (p=0,014)

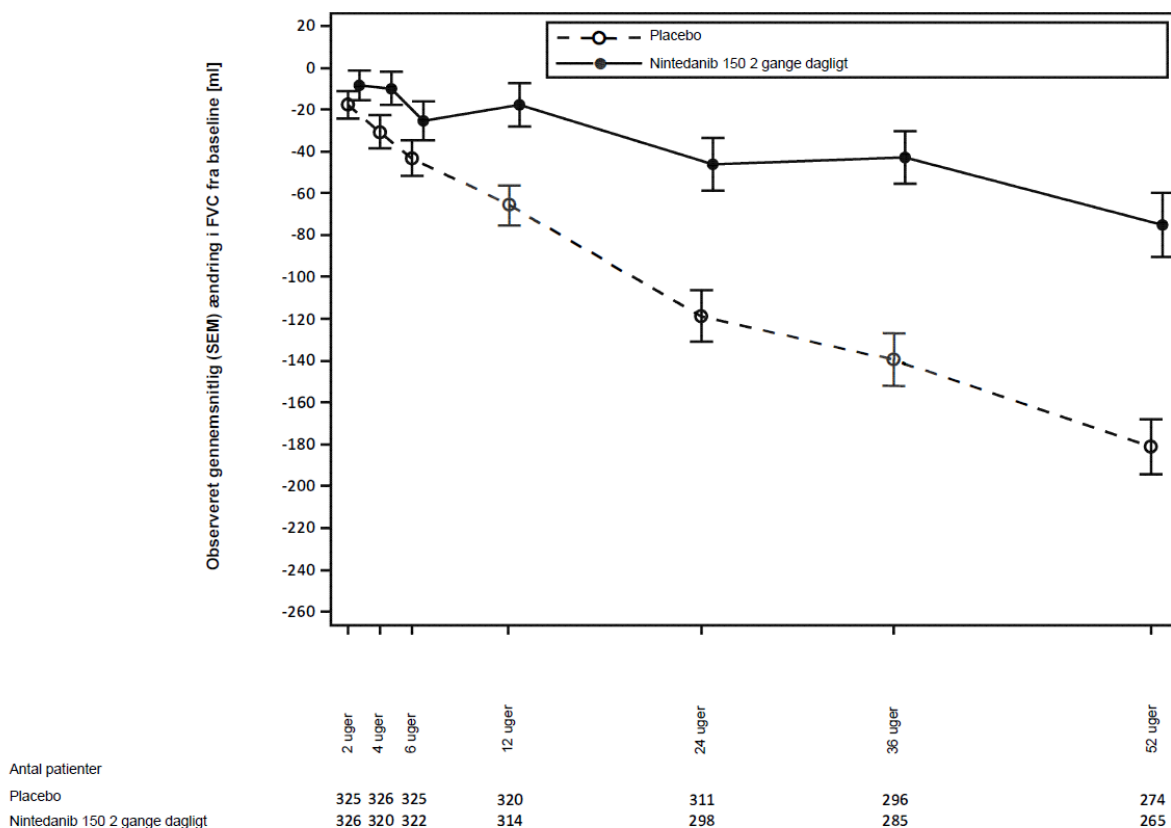
bid = to gange dagligt

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

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

Figur 3

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



bid = to gange dagligt

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

FVC responder-analyse

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

Tabel 10: Andel FVC-respondere ved 52 uger i INBUILD

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

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

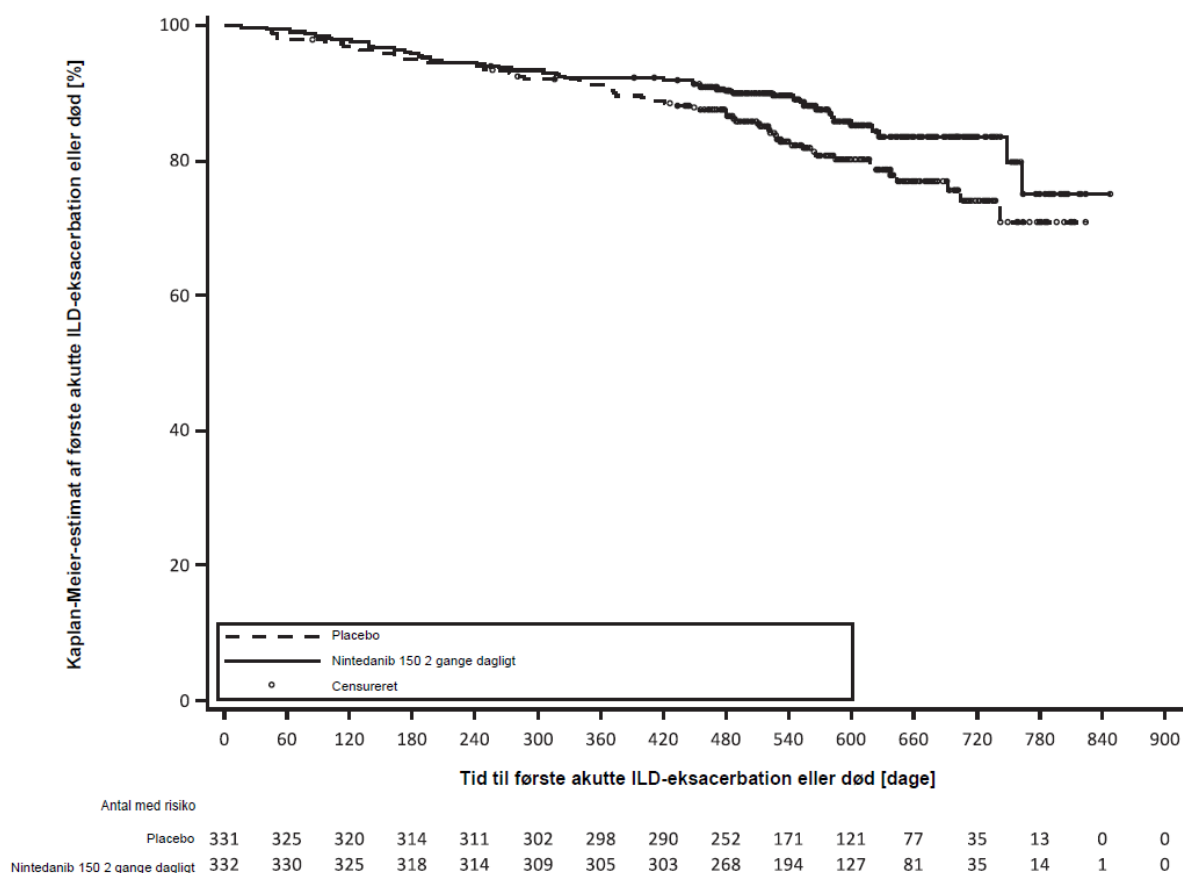
² Baseret på en logistisk regressionsmodel med kontinuerlig kovarians *baseline* FVC % forventet og binært kovarians HRCT-mønster.

Tid til første akutte ILS-eksacerbation eller død

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

Figur 4

Kaplan-Meier-graf for tid til første akutte ILD-eksacerbation eller dødsfald i løbet af hele studiet



bid = to gange dagligt

Overlevelsesanalyse

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

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

I INBUILD-studiet var risikoen for progression (≥ 10 % absolut fald i FVC % forventet) eller død reduceret for patienter behandlet med nintedanib. Andelen af patienter med en hændelse var 40,4 % i nintedanib-gruppen og 54,7 % i placebogruppen. HR var 0,66 (95 % CI: 0,53; 0,83, p = 0,0003), hvilket indikerede en 34 % reduktion i risikoen for progression (≥ 10 % absolut fald i FVC % forventet) eller død hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med placebo.

Livskvalitet

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

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

gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i L-PF-symptomerne for hoste-domænescoren ved uge 52 var -1,84 i nintedanib-gruppen sammenlignet med 4,25 i placebogruppen. Den justerede gennemsnitlige forskel mellem grupperne til fordel for nintedanib var -6,09 (95 % CI: -9,65; -2,53, nominal p = 0,0008).

Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS)

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

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

I den samlede population var 75,2 % af patienterne kvinder. Gennemsnitsalder (standardafvigelse [SD, min.-maks.]) var 54,0 (12,2; 20-79) år. Samlet havde 51,9 % af patienterne diffus kutan systemisk sklerodermi (SSc) og 48,1 % havde begrænset kutan SSc. Gennemsnitstiden (SD) fra første konstatering af et ikke-Raynauds-symptom var 3,49 (1,7) år. 49,0 % af patienterne var i stabil behandling med mycophenolat ved *baseline* (46,5 % mycophenolatmofetil, 1,9 % mycophenolatnatrium, 0,5 % mycophenolsyre). Sikkerhedsprofilen hos patienter med eller uden mycophenolat ved *baseline* var sammenlignelig.

Årligt fald i FVC

Det årlige fald i FVC (i ml) over 52 uger var signifikant reduceret med 41,0 ml hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med patienter, der fik placebo (tabel 11), hvilket svarer til en relativ behandlingsvirkning på 43,8 %.

Tabel 11: Årligt fald i FVC (ml) over 52 uger

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

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

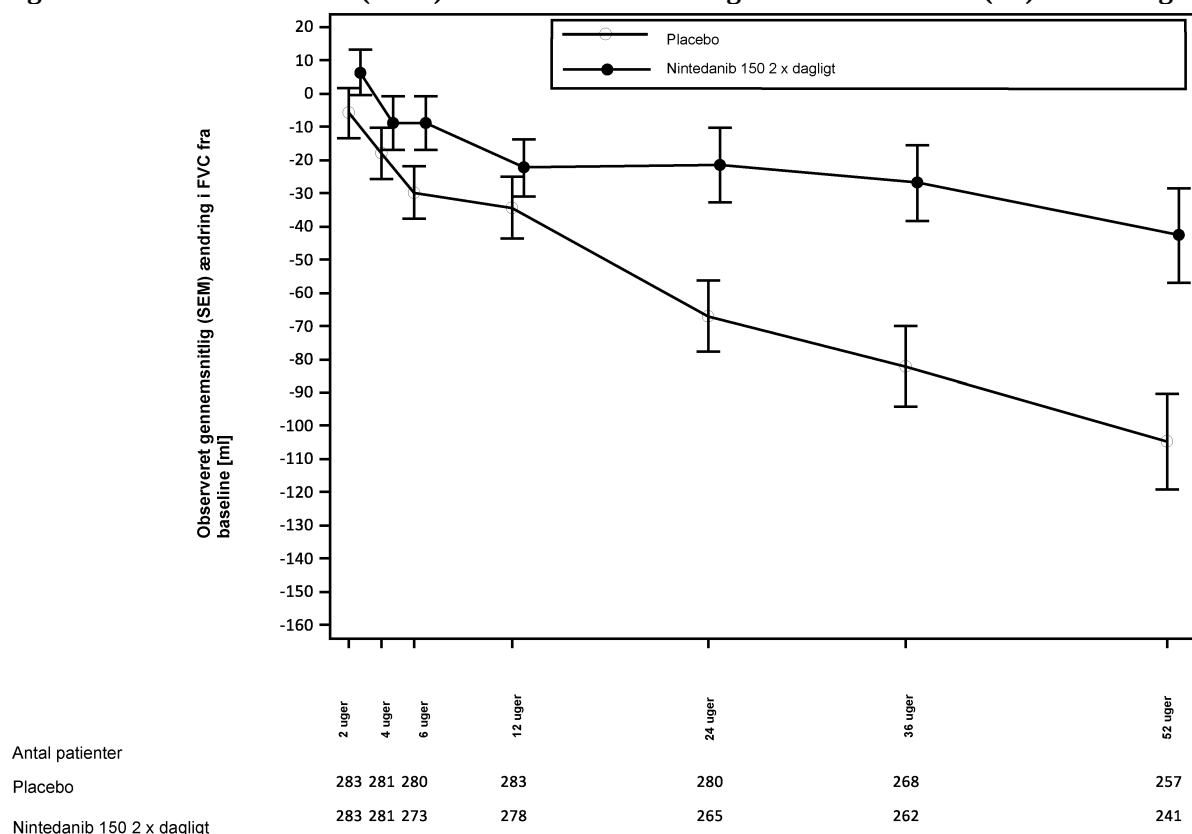
Nintedanibs virkning i reduktion af det årlige fald i FVC var sammenlignelig i præspecificerede sensitivitetsanalyser, og der blev ikke detekteret nogen heterogenitet i præspecificerede undergrupper (f.eks. pr. alder, køn eller brug af mycophenolat).

Endvidere blev der observeret lignende virkning på andre endepunkter vedrørende lungefunktionen, f.eks. absolut ændring fra *baseline* i FVC i ml i uge 52 (figur 5 og tabel 12) og fald i FVC % forventet

over 52 uger (tabel 13), hvilket yderligere understøttede nintedanibs evne til at nedsætte progression af SSc-ILS. Desuden havde færre patienter i nintedanib-gruppen en absolut FVC-reduktion > 5 % forventet (20,6 % i nintedanib-gruppen vs. 28,5 % i placebogruppen, OR = 0,65, p = 0,0287). Den relative FVC-reduktion i ml > 10 % var sammenlignelig mellem begge grupper (16,7 % i nintedanib-gruppen vs. 18,1 % i placebogruppen, OR = 0,91, p = 0,6842). I disse analyser blev manglende FVC-værdier ved 52 uger indført med patientens dårligste værdi under behandlingen.

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

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



bid = to gange dagligt

Tabel 12: Absolut ændring fra baseline i FVC (ml) ved uge 52

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

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

Tabel 13: Årligt fald i FVC (% forventet) over 52 uger

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

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

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

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

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

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

Overlevelsesanalyse

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

QT-interval

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

Pædiatrisk population

Klinisk signifikante, progressive fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) og systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS) hos børn og unge fra 6 til 17 år

Nintedanibs kliniske sikkerhed og virkning hos børn og unge fra 6 til 17 år med klinisk signifikante fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) er blevet undersøgt i et eksplorativt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie (InPedILD 1199-0337).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten at få nintedanib to gange dagligt (doser var justeret for vægt, herunder brug af en 25 mg kapsel) eller tilsvarende placebo i 24 uger efterfulgt af *open-label* behandling med nintedanib af forskellig varighed. Det var tilladt at anvende standardbehandling, hvis det blev skønnet klinisk indiceret af den behandlende læge.

De primære mål med InPedILD-studiet var at evaluere dosiseksponeringen og sikkerheden af nintedanib hos børn og unge med klinisk signifikant fibroserende ILS. Virkningen blev udelukkende evalueret som et sekundært mål.

InPedILD-studiet inkluderede børn og unge i alderen 6 til 17 år med klinisk signifikant fibroserende ILS og FVC på mindst 25 % af forventet. Patienterne blev klassificeret som havende fibroserende ILS baseret på evidens for fibrose på to HRCT-scanninger (hvor den ene HRCT-scanning blev udført inden for de foregående 12 måneder) eller evidens for fibrose på lungebiopsi og en HRCT-scanning udført inden for de foregående 12 måneder.

Klinisk signifikant sygdom blev defineret som en Fan-score ≥ 3 eller dokumenteret evidens for klinisk progression over en tidsperiode. Evidens for klinisk progression var baseret på et relativt fald i FVC ≥ 10 % af forventet, et relativt fald i FVC på 5-10 % af forventet med forværrende symptomer, forværring af fibrose på HRCT eller andre målinger af klinisk forværring tilskrevet progressiv lungefibrose (f.eks. øget iltbehov, nedsat diffusionskapacitet), selvom dette ikke var et krav ved inkludering af patienter med en Fan-score på ≥ 3 .

I alt blev 39 patienter randomiseret (61,5 % kvinder). *Baseline*-karakteristika:

- 6-11 år: 12 patienter, 12-17 år: 27 patienter. Gennemsnitsalderen [standardafvigelse (SD)] var 12,6 (3,3) år.
- Gennemsnitsvægten (SD) 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).
- Den samlede gennemsnitlige BMI-for-alder-Z-score (SD) var -0,6 (1,8).
- Den samlede gennemsnitlige FVC Z-score ved *baseline* var -3,5 (1,9).

De hyppigst forekommende underliggende ILS-diagnoser hos inkluderede patienter var:

- 'Surfactant proteinmangel' (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %)
- 'Systemisk sklerodermi' (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %)
- 'Pneumonitis forårsaget af toksin/stråling/lægemiddel' (nintedanib: 11,5 %, placebo: 7,7 %)
- 'Kronisk overfølsomhedspneumonitis' blev rapporteret hos to patienter (nintedanib: 7,7 %)
- De resterende underliggende ILS-diagnoser, hver rapporteret hos én patient, var:
 - o Post-HSCT-fibrose
 - o Juvenil RA
 - o Juvenil idiopatisk arthritis
 - o Dermatomyositis (DM)
 - o Desvamativ interstitiel pneumonitis
 - o Influenza H1N1
 - o Uklar (kronisk diffus lungesygdom)
 - o COPA-syndrom
 - o COPA-genmutation
 - o Udifferentieret bindevævssygdom
 - o Bronchiolitis obliterans efter infektion
 - o Uspecificeret ILS
 - o Idiopatisk
 - o STING-associeret vaskulopati.

De primære endepunktsresultater var:

- **Eksposering for nintedanib:**
 - o Eksposeringen for nintedanib, beskrevet som $AUC_{\tau,ss}$ baseret på prøvetagning ved *steady state*, var sammenlignelig hos børn og unge og svarede til $AUC_{\tau,ss}$ observeret hos voksne (se pkt. 5.2).
- **Behandlingsrelaterede bivirkninger (uge 24):**
 - o Nintedanibgruppen: 84,6 % patienter (6-11 år: 75,0 %, 12-17 år: 88,9 %)
 - o Placebogruppen: 84,6 % patienter (6-11 år: 100 %, 12-17 år: 77,8 %).

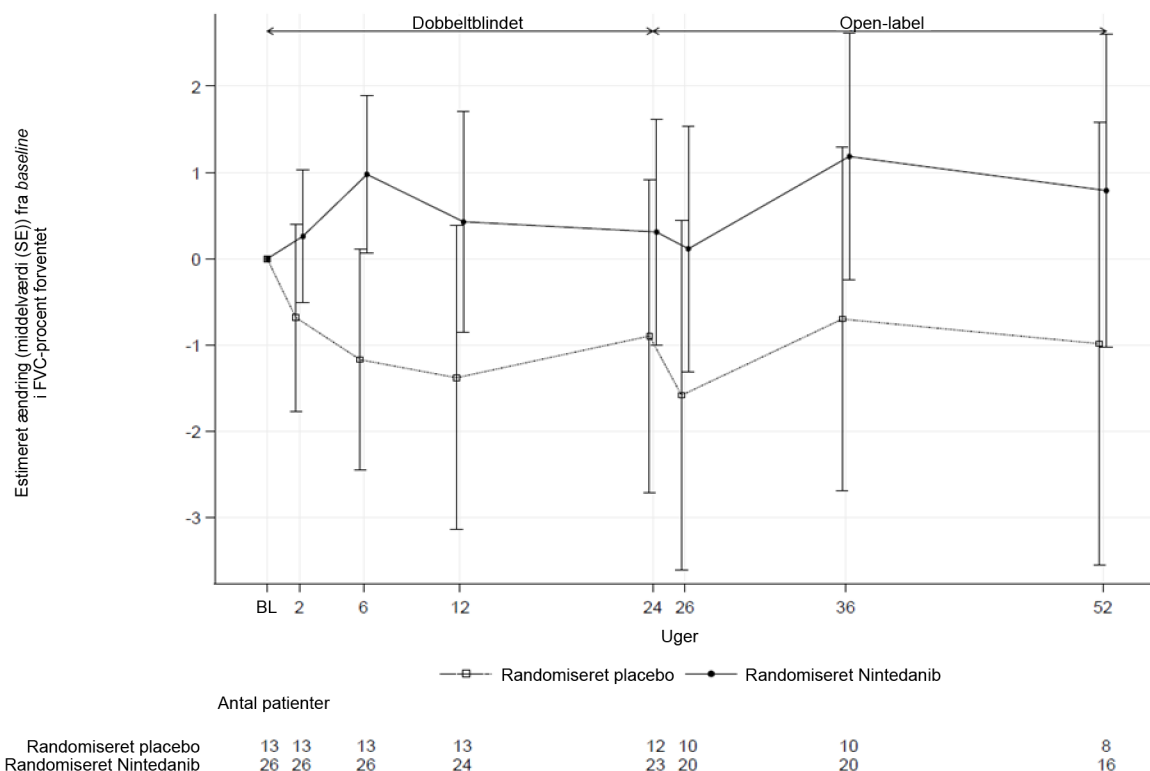
Ændring fra *baseline* i forceret vitalkapacitet (FVC) % forventet blev undersøgt som et sekundært virkningsendepunkt. Resultater (figur 6):

- **Uge 24:**
 - o Nintedanibgruppen: Justeret gennemsnitlig ændring = 0,31 (95 % CI: -2,36; 2,98)
 - o Placebogruppen: Justeret gennemsnitlig ændring = -0,89 (95 % CI: -4,61; 2,82)
 - o Forskel i FVC % forventet 1,21 (95 % CI: -3,40; 5,81) til fordel for nintedanib.
- **Uge 52:**
 - o Randomiseret nintedanibgruppe: Justeret gennemsnitlig ændring = 0,79 (95 % CI: -2,95; 4,53)
 - o Randomiseret placebo gruppe: Justeret gennemsnitlig ændring = -0,98 (95 % CI: -6,26; 4,30).

Der blev observeret stor variation i respons på behandling med nintedanib hos pædiatriske patienter for endepunktet FVC % forventet samt en række andre eksploratoriske virkningsendepunkter.

Figur 6

Justeret middelværdi (SE) for absolut ændring fra *baseline* i FVC % forventet i 52 uger – *treated set**



* Efter 24 ugers behandling fik alle patienterne nintedanib i *open-label* delen af studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder nintedanib, i alle undergrupper af den pædiatriske population med IPF.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder nintedanib, i den pædiatriske population under 6 år med fibroserende ILS (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

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

I et *in vitro*-studie påvirkede det ikke den farmaceutiske kvalitet at blande nintedanibkapslerne med en lille mængde æblemos eller chokoladebudding i en periode op til 15 minutter. Der blev observeret opsvulmen og deformation af kapslerne, som skyldtes, at gelatinekapslens skal absorberede vand efter længere tids kontakt med den bløde mad. Det forventes derfor ikke, at den kliniske virkning ændres, hvis kapslerne straks tages sammen med blød mad.

I et studie, der undersøgte den relative biotilgængelighed af én dose nintedanib hos raske voksne mænd, var biotilgængeligheden ved administrering af én 100 mg blød gelatinekapsel eller fire 25 mg bløde gelatinekapsler den samme i begge behandlinger.

Fordeling

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

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Linearitet/non-linearitet

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

Transport

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

Populationsfarmakokinetiske analyser i særlige populationer

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

PopPK-analyser indikerede, at alder, legemsvægt og etnisk oprindelse havde moderate virkninger på eksponeringen for nintedanib (se nedenfor). På grund af den høje interindividuelle variabilitet i eksponeringen anses disse virkninger ikke for klinisk relevante (se pkt. 4.4).

Alder

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

Pædiatrisk population

Baseret på analysen af farmakokinetiske data i studiet InPedILD (1199-0337) førte oral administration af nintedanib i henhold til den vægtbaserede doseringsalgoritme til en eksponering i det observerede interval for voksne patienter. De observerede geometriske gennemsnitlige $AUC_{\tau,ss}$ -eksponeringer (geometrisk variationskoefficient) var 175 ng/ml·t (85,1 %) og 167 ng/ml·t (83,6 %) hos hhv. 10 patienter i alderen 6 til 11 år og 23 patienter i alderen 12 til 17 år.

Eksponeringsresponsanalyser af data fra InPedILD-studiet indikerede et E-max-lignende forhold mellem eksponeringen og FVC % forventet, såvel som FVC Z-scoren, der blev understøttet af data fra voksne. For FVC % forventet var EC_{50} 4,4 ng/ml (relativ standardfejl: 28,6 %), mens EC_{50} for FVC Z-scoren var 5,0 ng/ml (relativ standardfejl: 75,3 %).

Nintedanib blev ikke undersøgt hos børn og unge med nedsat leverfunktion. Hos børn og unge med fibroserende ILS og let nedsat leverfunktion (Child Pugh, klasse A) indikerer farmakokinetiske populationsmodeller, at de anbefalede dosisreduktioner (se pkt. 4.2) vil medføre eksponeringer, der er i overensstemmelse med eksponeringen for nintedanib hos voksne patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse A) ved den respektive anbefalede reducerede dosis.

Legemsvægt

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

Etnisk oprindelse

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

Nedsat leverfunktion

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

Samtidig behandling med pirfenidon

I et dedikeret farmakokinetisk studie blev samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon undersøgt hos patienter med IPF. Gruppe 1 fik en enkelt dosis med 150 mg nintedanib før og efter optitrering til 801 mg pirfenidon tre gange dagligt ved *steady state* (N = 20 behandlede patienter). Gruppe 2 fik *steady state*-behandling med 801 mg pirfenidon tre gange dagligt og havde en farmakokinetisk profilering før og efter mindst syv dages samtidig behandling med 150 mg nintedanib to gange dagligt (N = 17 behandlede patienter).

I gruppe 1 var de justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) hhv. 93 % (57 % - 151 %) og 96 % (70 % - 131 %) for $C_{\max}$ og AUC_{0-tz} for nintedanib (N = 12 for intraindividuel sammenligning). I gruppe 2 var de justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) hhv. 97 % (86 % - 110 %) og 95 % (86 % - 106 %) for $C_{\max,ss}$ og $AUC_{\tau,ss}$ for pirfenidon (N = 12 for intraindividuel sammenligning).

Baseret på disse resultater er der ikke evidens for en relevant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion mellem nintedanib og pirfenidon, når de administreres i kombination (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med bosentan

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

Samtidig behandling med orale hormonale kontraceptiva

I et dedikeret farmakokinetisk studie fik kvindelige patienter med SSc-ILD en enkelt dosis af en kombination af 30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel før og efter dosering med 150 mg nintedanib to gange dagligt i mindst 10 dage. De justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) var hhv. 117 % (108 % - 127 %; $C_{\max}$) og 101 % (93 % - 111 %; AUC_{0-tz}) for ethinylestradiol og 101 % (90 % - 113 %; $C_{\max}$) og 96 % (91 % - 102 %; AUC_{0-tz}) for levonorgestrel (n = 15), hvilket indikerer, at samtidig administration af nintedanib ikke har nogen relevant virkning på ethinylestradiols og levonorgestrels plasmaeksponering.

Eksponering/respons-forhold

Eksponering/respons-analyser af patienter med IPF og andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype, indikerede en svag korrelation mellem plasmaeksponeringen af nintedanib og ALAT- og/eller ASAT-forhøjelser. Den reelle administrerede dosis kan være bedre til at forudsige risikoen for at udvikle diarré uanset intensitet, selv hvis plasmaeksponeringen som risikobestemmende faktor ikke kunne udelukkes (se pkt. 4.4).

Se underafsnittet ”Pædiatrisk population” vedrørende eksponeringsresponsanalyser i den pædiatriske population.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Toksicitetsstudier med enkeltdoser til rotter og mus tydede på, at nintedanib har et lavt potentiale for akut toksicitet. I toksikologistudier med gentagne doser til unge rotter blev der observeret irreversible ændringer af emalje og dentin i de kontinuerligt hurtigtvoksende fortænder men ikke i forreste eller bageste kindtænder. Derudover blev der observeret fortykkelse af epifysevækstplader under knoglevækstfaser, hvilket var reversibelt efter seponering. Disse forandringer kendes fra andre VEGFR-2-hæmmere og kan anses for at være klassevirkninger.

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

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

Reproduktionstoksicitet

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Mellemkædede triglycerider
Lauroylmacroglycerider
Sojalecithin (E322)

Kapselskal

Gelatine
Glycerol (E422)
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, gul (E172)

Sort trykfarve

Shellac
Jernoxid, sort (E172)
Ammoniumhydroxid
Propylenglycol (E1520)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-enkeltdosisblisterpakninger med 30 × 1 og 60 × 1 bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

I tilfælde af kontakt med kapselindholdet skal hænderne straks vaskes med rigelige mængder vand (se pkt. 4.2).

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Nintedanib Viartis 100 mg bløde kapsler

EU/1/25/1959/001
EU/1/25/1959/002

Nintedanib Viatriis 150 mg bløde kapsler

EU/1/25/1959/002

EU/1/25/1959/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Tyskland

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komárom
2900, Ungarn

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nintedanib Viartis 100 mg bløde kapsler
nintedanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder nintedanibesilat svarende til 100 mg nintedanib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sojalecithin. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Bløde kapsler

30 × 1 bløde kapsler

60 × 1 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1959/001 (30 x 1 kapsler)
EU/1/25/1959/002 (60 x 1 kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nintedanib Viartis 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Enkeltdosisblister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nintedanib Viatris 100 mg bløde kapsler
nintedanib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral anvendelse

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nintedanib Viatris 150 mg bløde kapsler
nintedanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder nintedanibesilat svarende til 150 mg nintedanib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sojalecithin. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Bløde kapsler

30 × 1 bløde kapsler

60 × 1 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1959/003 (30 x 1 kapsler)
EU/1/25/1959/004 (60 x 1 kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nintedanib Viartis 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Enkeltdosisblister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nintedanib Viatris 150 mg bløde kapsler
nintedanib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral anvendelse

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Nintedanib Viatris 100 mg bløde kapsler

Nintedanib Viatris 150 mg bløde kapsler

nintedanib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nintedanib Viatris
3. Sådan skal du tage Nintedanib Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Nintedanib Viatris indeholder det aktive stof nintedanib, et lægemiddel, der tilhører klassen af såkaldte tyrosinkinasehæmmere. Det bruges til behandling af følgende sygdomme:

Idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne

IPF er en tilstand, som forårsager, at vævet i dine lunger bliver fortykket, stift og arret med tiden. Arvævet reducerer lungernes evne til at transportere ilt fra lungerne til blodet, og det bliver vanskeligt at trække vejret dybt. Nintedanib Viatris hjælper med at reducere yderligere dannelse af arvæv og stivhed i lungerne.

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

Udover IPF er der andre sygdomme, hvor vævet i dine lunger bliver fortykket, stift og arret med tiden (lungefibrose) og vedvarende forværres (progressiv fænotype). Eksempler på disse sygdomme er overfølsomhedspneumonitis, autoimmun ILS (f.eks. reumatoid artrit-associeret ILS), idiopatisk nonspecifik interstitiel pneumoni, uklassificerbar idiopatisk interstitiel pneumoni og andre ILS). Nintedanib Viatris hjælper med at reducere yderligere dannelse af arvæv og stivhed i lungerne.

Klinisk signifikante, progressive fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) hos børn og unge i alderen fra 6 til 17 år

Der kan opstå lungefibrose hos børn og unge med interstitielle lungesygdomme (chILD). Når dette er tilfældet, bliver lungenvævet hos barnet eller den unge fortykket, stift og danner arvæv med tiden. Nintedanib hjælper med at reducere yderligere dannelse af arvæv og stivhed i lungerne.

Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS) hos voksne, unge og børn i alderen 6 år og ældre

Systemisk sklerodermi (SSc) (og juvenil systemisk sklerodermi hos børn og unge) er en sjælden, kronisk autoimmun sygdom, der påvirker bindevævet i mange dele af kroppen. SSc forårsager fibrose (dannelse af arvæv og stivhed) af huden og andre indre organer, såsom lungerne. Når lungerne er

påvirket af fibrose, kaldes det interstitiel lungesygdom (ILS), og derfor kaldes tilstanden SSc-ILS. Fibrose i lungerne reducerer evnen til at transportere ilt til blodbanen, og vejrtrækningsevnen nedsættes. Nintedanib Viatris hjælper med at reducere yderligere dannelse af arvæv og stivhed i lungerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nintedanib Viatris

Tag ikke Nintedanib Viatris

- hvis du er gravid
- hvis du er allergisk over for nintedanib, jordnødder eller soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nintedanib Viatris (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Nintedanib Viatris:

- hvis du har eller har haft problemer med leveren
- hvis du har eller har haft problemer med nyrerne, eller hvis der er blevet målt en øget mængde protein i din urin
- hvis du har eller har haft problemer med blødning
- hvis du tager blodfortyndende medicin (f.eks. warfarin, phenprocoumon eller heparin) for at forebygge blodpropper
- hvis du tager pirfenidon, da dette kan øge risikoen for at få diarré, kvalme, opkastning og leverproblemer
- hvis du har eller har haft problemer med hjertet (for eksempel et hjerteanfald)
- hvis du for nylig har fået foretaget et kirurgisk indgreb. Nintedanib kan påvirke sårhelingen. Din behandling med Nintedanib Viatris bliver derfor som regel afbrudt, hvis du skal opereres. Din læge afgør, hvornår din behandling med dette lægemiddel skal genoptages
- hvis du har for højt blodtryk
- hvis du har et unormalt højt blodtryk i lungeblodkarrene (pulmonal hypertension)
- hvis du har eller har haft en aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.

Ud fra disse oplysninger tager din læge måske nogle blodprøver, f.eks. for at kontrollere din leverfunktion. Din læge vil tale med dig om resultaterne af disse prøver og afgøre, om du må få Nintedanib Viatris.

Kontakt omgående din læge, mens du tager dette lægemiddel:

- hvis du får diarré. Det er vigtigt at behandle diarré, lige så snart den opstår (se afsnit 4, "Bivirkninger")
- hvis du kaster op eller har kvalme
- hvis du oplever uforklarlige symptomer, såsom gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulst), mørk eller brun (tefarvet) urin, smerter i den øverste, højre side af maven (abdomen), større tendens til blødninger eller blå mærker end normalt, eller du føler dig træt. Dette kan være tegn på alvorlige leverproblemer
- hvis du får stærke mavesmerter, feber, kulderystelser, kvalme, opkastning eller hårdhed/oppustning af maven, da det kan være tegn på et hul i tarmvæggen (gastrointestinal perforation). Du skal også fortælle det til lægen, hvis du tidligere har haft mavesår eller divertikelsygdom eller modtager samtidig behandling med anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs) (bruges til behandling mod smerter og hævelse) eller steroider (bruges mod betændelse og allergier), da de kan forøge denne risiko
- hvis du får en kombination af stærke smerter eller kramper i maven, rødt blod i afføringen eller diarré, da det kan være tegn på tarmbetændelse på grund af utilstrækkelig blodtilførsel
- hvis du oplever smerte, hævelse, rødme eller varme i en arm eller et ben, da det kan være tegn på en blodprop i en vene (en type blodkar)
- hvis du oplever smerter eller trykken for brystet, typisk i venstre side af kroppen, smerter i halsen, kæben, skuldrene eller armene, hurtige hjerteslag (puls), åndenød, kvalme, opkastning, da de kan være tegn på et hjerteanfald

- hvis du får en større blødning
- hvis du oplever blå mærker, blødning, feber, træthed og forvirring. Dette kan være et tegn på skader på blodkarrene kaldet trombotisk mikroangiopati (TMA)
- hvis du oplever symptomer som hovedpine, synsændringer, forvirring, krampeanfald eller andre neurologiske forstyrrelser såsom svaghed i en arm eller et ben, med eller uden forhøjet blodtryk. Dette kan være symptomer på en hjernesygdom kaldet posterioirt reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).

Børn og unge

Børn under 6 år må ikke tage Nintedanib Viatris.

Din læge vil udføre regelmæssige tandundersøgelser, mindst hver 6. måned, indtil din tandudvikling er færdig, og desuden overvåge din vækst årligt (knoglescanning), mens du tager dette lægemiddel.

Brug af andre lægemidler sammen med Nintedanib Viatris

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder også naturlægemidler og lægemidler, der er købt uden recept.

Nintedanib Viatris kan interagere med visse andre lægemidler. Følgende lægemidler kan øge blodets indhold af nintedanib og kan derfor øge risikoen for bivirkninger (se afsnit 4, "Bivirkninger"):

- et lægemiddel, der bruges til behandling af svampeinfektioner (ketoconazol)
- et lægemiddel, der bruges til behandling af bakterieinfektioner (erythromycin)
- et lægemiddel, der indvirker på dit immunsystem (ciclosporin).

Følgende lægemidler er eksempler på lægemidler, der kan nedsætte blodets indhold af nintedanib og kan derfor nedsætte virkningen af Nintedanib Viatris:

- et antibiotikum, der bruges til behandling af tuberkulose (rifampicin)
- lægemidler, der bruges til behandling af krampeanfald (carbamazepin, phenytoin)
- et naturlægemiddel til behandling af depression (perikon).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel under graviditet, da det kan skade det ufødte barn og forårsage misdannelser.

Du skal have taget en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid, inden du starter behandlingen med Nintedanib Viatris. Kontakt lægen.

Prævention

- Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende en meget sikker præventionsmetode for at undgå graviditet, når de begynder at tage Nintedanib Viatris, mens de tager Nintedanib Viatris og i mindst 3 måneder efter, behandlingen er stoppet.
- Tal med lægen om, hvilke præventionsmetoder der er de bedste for dig.
- Opkastning og/eller diarré eller andre tilstande i mave-tarm-kanalen kan påvirke optagelsen af oral hormonel prævention, såsom p-piller, og kan nedsætte deres virkning. Hvis du oplever disse tilstande, skal du kontakte lægen om en alternativ og mere hensigtsmæssig præventionsmetode.
- Hvis du bliver gravid under behandlingen med Nintedanib Viatris eller har mistanke om, at du kan være gravid, skal du omgående fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen med Nintedanib Viatris, da der kan være en risiko for at skade det ammede barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nintedanib Viatris påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du har det dårligt.

Nintedanib Viatris indeholder sojalecithin

Du må ikke bruge Nintedanib Viatris, hvis du er overfølsom over for soja eller jordnødder (se afsnit 2 under "Tag ikke Nintedanib Viatris").

3. Sådan skal du tage Nintedanib Viatris

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tag én kapsel to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum på omtrent samme tidspunkt af dagen, f.eks. én kapsel om morgenen og én kapsel om aftenen. Dette sikrer, at der hele tiden er en konstant mængde nintedanib i blodbanen. Du skal synke kapslerne hele sammen med vand. Kapslerne må ikke tygges. Det anbefales, at du tager kapslerne sammen med mad, dvs. under eller umiddelbart før eller efter et måltid. Kapslen må ikke åbnes eller knuses (se afsnit 5 under "Opbevaring"). For at gøre det nemmere at sluge kapslerne kan du tage dem med en lille mængde (en teskefuld) kold eller tempereret blød mad, såsom æblemos eller chokoladebudding. Kapslen skal sluges med det samme og må ikke tygges for at sikre, at den forbliver intakt.

Voksne

Den anbefalede dosis er én kapsel på 100 mg eller én kapsel på 150 mg to gange dagligt (i alt 200 mg eller 300 mg pr. dag).

Tag ikke mere end den anbefalede dosis på 200 mg eller 300 mg pr. dag.

Hvis du ikke kan tåle den anbefalede dosis (se bivirkninger i afsnit 4), kan din læge nedsætte din daglige dosis af Nintedanib Viatris eller bede dig om at holde op med at tage Nintedanib Viatris. Du må ikke selv nedsætte dosis eller afbryde behandlingen uden først at tale med din læge.

Brug hos børn og unge

Den anbefalede dosis afhænger af patientens vægt.

Fortæl det til lægen, hvis patientens vægt på noget tidspunkt under behandlingen falder til under 13,5 kg.

Fortæl det til lægen, hvis du har leverproblemer.

Din læge vil bestemme den korrekte dosis. Din læge kan justere dosis, efterhånden som behandlingen skrider frem.

Hvis du ikke tåler den anbefalede dosis Nintedanib Viatris kapsler per dag (se bivirkninger i afsnit 4), kan din læge reducere den daglige dosis af Nintedanib Viatris.

Du må ikke reducere din dosis eller stoppe med at tage behandlingen selv uden at tale med din læge først.

Vægtbaseret dosering for nintedanib kapsler hos børn og unge:

Vægtinterval i kilogram (kg)	Nintedanib-dosis i milligram (mg)
13,5 – 22,9 kg	50 mg (to 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tre 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt
33,5 – 57,4 kg	100 mg (én 100 mg kapsel eller fire 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt
57,5 kg og derover	150 mg (én 150 mg kapsel eller seks 25 mg [#] kapsler) to gange dagligt

[#]Nintedanib Viatris fås kun som 100 mg og 150 mg bløde kapsler. Derfor er det ikke muligt at administrere Nintedanib Viatris til pædiatriske patienter, der har brug for mindre end en fuld dosis på 100 mg. Hvis en alternativ dosis er nødvendig, bør andre nintedanib-produkter, der tilbyder en sådan mulighed, anvendes.

Hvis du har taget for meget Nintedanib Viatris

Kontakt omgående lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Nintedanib Viatris

Tag ikke to kapsler samtidig, hvis du har glemt at tage din forrige dosis. Tag din næste dosis af Nintedanib Viatris efter planen på det næste fastlagte tidspunkt, som lægen eller apotekspersonalet har anbefalet.

Hvis du holder op med at tage Nintedanib Viatris

Du må ikke holde op med at tage Nintedanib Viatris uden først at have talt med din læge. Det er vigtigt, at du tager dette lægemiddel hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal være særlig opmærksom, hvis du får følgende bivirkninger under behandlingen med Nintedanib Viatris:

Diarré (*meget almindelig, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer*):

Diarré kan medføre dehydrering: tab af væske og vigtige salte (elektrolytter som f.eks. natrium eller kalium) fra din krop. Ved de første tegn på diarré skal du drikke rigeligt med væske og omgående kontakte lægen. Begynd på en egnet behandling mod diarré, f.eks. loperamid, så hurtigt som muligt.

Følgende bivirkninger er observeret under behandling med dette lægemiddel.

Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger.

Idiopatisk lungefibrose (IPF)

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Kvalme
- Mavesmerter
- Unormale resultater af prøver for leverfunktionen.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Opkastning
- Appetitløshed
- Vægttab
- Blødning
- Udslæt
- Hovedpine.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- Betændelse i tyktarmen
- Alvorlige leverproblemer
- Lavt antal blodplader (trombocytopeni)
- Højt blodtryk (hypertension)

- Gulsot, der viser sig som en gulfarvning af huden og det hvide i øjnene på grund af forhøjede niveauer af bilirubin
- Kløe
- Hjerteanfald
- Hårtab (alopeci)
- Øget mængde protein i din urin (proteinuri).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Nyresvigt
- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner)
- En hjernesygdom med symptomer som hovedpine, synsændringer, forvirring, krampeanfald eller andre neurologiske forstyrrelser såsom svaghed i en arm eller et ben, med eller uden forhøjet blodtryk (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom).

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

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Kvalme
- Opkastning
- Appetitløshed
- Mavesmerter
- Unormale resultater af prøver for leverfunktionen.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Vægttab
- Højt blodtryk (hypertension)
- Blødning
- Alvorlige leverproblemer
- Udslæt
- Hovedpine.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- Betændelse i tyktarmen
- Lavt antal blodplader (trombocytopeni)
- Gulsot, der viser sig som en gulfarvning af huden og det hvide i øjnene på grund af forhøjede niveauer af bilirubin
- Kløe
- Hjerteanfald
- Hårtab (alopeci)
- Øget mængde protein i din urin (proteinuri).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Nyresvigt
- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner)
- En hjernesygdom med symptomer som hovedpine, synsændringer, forvirring, krampeanfald eller andre neurologiske forstyrrelser såsom svaghed i en arm eller et ben, med eller uden forhøjet blodtryk (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom).

Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS)

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Kvalme
- Opkastning
- Mavesmerter

- Unormale resultater af prøver for leverfunktionen.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blødning
- Højt blodtryk (hypertension)
- Appetitløshed
- Vægttab
- Hovedpine.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Betændelse i tyktarmen
- Alvorlige leverproblemer
- Nyresvigt
- Lavt antal blodplader (trombocytopeni)
- Udslæt
- Kløe.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Hjerteanfald
- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- Gulsot, som er en gulfarvning af huden og det hvide i øjnene på grund af forhøjede niveauer af bilirubin
- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner)
- Hårtab (alopeci)
- Øget mængde protein i din urin (proteinuri)
- En hjernesygdom med symptomer som hovedpine, synsændringer, forvirring, krampeanfald eller andre neurologiske forstyrrelser såsom svaghed i en arm eller et ben, med eller uden forhøjet blodtryk (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom).

Fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) hos børn og unge

Bivirkninger hos børn og unge svarede til bivirkninger hos voksne patienter.
Tal med din læge, hvis du oplever bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at blisteren, som indeholder kapslerne, er åbnet, eller hvis en kapsel er i stykker. Hvis du kommer i kontakt med kapselindholdet, skal du straks vaske hænderne med rigelige mængder vand (se afsnit 3).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du

ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nintedanib Viatris indeholder:

- Aktivt stof: nintedanib.
Hver Nintedanib Viatris 100 mg blød kapsel indeholder nintedanibesilat svarende til 100 mg nintedanib.
Hver Nintedanib Viatris 150 mg blød kapsel indeholder nintedanibesilat svarende til 150 mg nintedanib.
- Øvrige indholdsstoffer:
- Kapselindhold: Mellemkædede triglycerider, lauroylmacrogolglycerider og sojalecithin (E322).
- Kapselskal: Gelatine, glycerol (E422), titandioxid (E171), jernoxid, rød (E172) og jernoxid, gul (E172).
- Sort prægeblæk: Shellac, jernoxid, sort (E172), ammoniumhydroxid og propylenglycol (E1520).

Udseende og pakningsstørrelser

Nintedanib Viatris 100 mg bløde kapsler er ferskenfarvede, uigennemsigtige, aflange kapsler af blød gelatine med "JF1" påtrykt og en omtrentlig størrelse på 16 mm×6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg bløde kapsler er brune, uigennemsigtige, aflange kapsler af blød gelatine med "JF2" påtrykt og en omtrentlig størrelse på 18 mm×7 mm.

Nintedanib Viatris fås i enkeltdosisblister med 30 × 1 eller 60 × 1 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Fremstiller

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Tyskland

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komárom
2900, Ungarn

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg
Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.