

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ofev 100 mg kapslar, mjuka

Ofev 150 mg kapslar, mjuka

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat)

En kapsel innehåller 150 mg nintedanib (som esilat)

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 1,2 mg sojalecitin.

Varje kapsel innehåller 1,8 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, mjuk (kapsel)

Ofev 100 mg mjuka kapslar är persikofärgade, ogenomskinliga, avlånga mjuka gelatinkapslar med Boehringer Ingelheims företagssymbol och "100" tryckt i svart på ena sidan.

Ofev 150 mg mjuka kapslar är bruna, ogenomskinliga, avlånga mjuka gelatinkapslar med Boehringer Ingelheims företagssymbol och "150" tryckt i svart på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ofev ska sättas in av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av IPF.

Dosering

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

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

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

Dosjusteringar

Utöver symptomatisk behandling i tillämpliga fall, kan biverkningarna av Ofev (se avsnitt 4.4 och 4.8) hanteras genom dosreduktion och tillfällig utsättning tills de specifika biverkningarna har klingat av till en nivå som gör det möjligt att fortsätta behandlingen. Ofevbehandlingen kan återupptas med full

dos (150 mg två gånger dagligen) eller med lägre dos (100 mg två gånger dagligen). Om patienten inte tolererar 100 mg två gånger dagligen ska behandlingen med Ofev sättas ut.

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

Särskilda populationer

Äldre patienter (≥ 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

Mindre än 1 % av en singeldos nintedanib utsöndras via njurarna (se avsnitt 5.2). Det behövs ingen justering av startdosen för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerhet, effekt och farmakokinetik för nintedanib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Nintedanib elimineras främst genom utsöndring med galla/faeces (> 90 %). Ökad exponering för patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh A, Child Pugh B; se avsnitt 5.2). Den rekommenderade dosen till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A) är Ofev 100 mg taget två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum. Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A) bör uppehåll eller avslutande av behandlingen övervägas för att hantera biverkningar. Säkerhet och effekt för nintedanib har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion klassificerad som Child Pugh B och C. Behandling med Ofev rekommenderas inte till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B respektive C, se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ofev för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ofev kapslar ska tas oralt. Kapslarna ska tas tillsammans med mat, sväljas hela med vatten och får inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot nintedanib, jordnötter eller soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Magtarmkanalen

Diarré

I INPULSIS-studierna (se avsnitt 5.1) var diarré den vanligaste gastrointestinala biverkningen och rapporterades hos 62,4 % respektive 18,4 % av patienterna som behandlades med Ofev respektive placebo (se avsnitt 4.8). Hos de flesta patienter hade biverkningen lindrig till måttlig intensitet och uppträdde inom de första 3 månaderna av behandlingen. Diarré ledde till dosreduktion hos 10,7 % av patienterna och till utsättning av nintedanib hos 4,4 % av patienterna i kliniska studier.

Allvarliga fall av diarré som resulterat i vätskebrist och elektrolyttrubbningar har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. Patienterna bör behandlas vid första tecken, med adekvat hydrering och läkemedel mot diarré, t.ex. loperamid, och kan kräva ett uppehåll i behandlingen. Ofevbehandlingen kan återupptas med reducerad dos (100 mg två gånger dagligen) eller med full dos

(150 mg två gånger dagligen). Vid ihållande svår diarré trots symtomatisk behandling ska behandlingen med Ofev sättas ut.

Illamående och kräkningar

Illamående och kräkningar var ofta rapporterade gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.8). Hos de flesta patienter med illamående och kräkningar hade biverkningen lindrig till måttlig intensitet. Illamående ledde till utsättning av nintedanib hos 2,0 % av patienterna. Kräkningar ledde till utsättning hos 0,8 % av patienterna.

Om symtomen kvarstår trots lämplig understödjande behandling (inklusive behandling med antiemetika) kan det krävas dosreduktion eller behandlingsavbrott. Behandlingen kan återupptas med reducerad dos (100 mg två gånger dagligen) eller med full dos (150 mg två gånger dagligen). Vid ihållande svåra symtom ska behandlingen med Ofev sättas ut.

Leverfunktion

Säkerhet och effekt för Ofev har inte studerats hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B respektive C). Därför rekommenderas inte behandling med Ofev till dessa patienter (se avsnitt 4.2). Baserat på ökad exponering kan risken för biverkningar bli förhöjd hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A). Patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A) skall behandlas med en lägre dos Ofev (se avsnitten 4.2 och 5.2).

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

Stegringar av leverenzymerna (ALAT, ASAT, ALP, gamma-glutamyltransferas [GGT]) och bilirubin var i allmänhet reversibla efter dossänkning eller behandlingsavbrott i huvuddelen av fallen. Om transaminasstegringar (av ASAT eller ALAT) > 3x ULN uppmäts, rekommenderas dosreduktion eller avbrott i behandlingen med Ofev och noggrann uppföljning av patienten. När transaminaserna har återgått till utgångsvärdena, kan behandling med Ofev åter sättas in i full dos (150 mg två gånger dagligen) eller i reducerad dos (100 mg två gånger dagligen) som därefter kan ökas till full dos (se avsnitt 4.2). Om några förhöjda levervärden är förenade med kliniska tecken eller symtom på leverskada, t.ex. ikterus, ska behandlingen med Ofev sättas ut permanent. Alternativa orsaker till leverenzymstegringarna bör undersökas.

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

Njurfunktion

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

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

Blödning

Hämning av receptorn för vascular endothelial growth factor (VEGFR) kan vara förenad med en ökad risk för blödning. I INPULSIS-studierna med Ofev var frekvensen av patienter som fick blödningsbiverkningar något högre i armen med Ofev (10,3 %) än i placeboarmen (7,8 %). Icke allvarlig näsblödning var den vanligaste blödningshändelsen. Allvarliga blödningshändelser inträffade med låga och likartade frekvenser i de två behandlingsgrupperna (placebo: 1,4 %; Ofev: 1,3 %).

Patienter med känd blödningsrisk, inklusive patienter med ärftlig benägenhet för blödning eller patienter som stod på full dos av antikoagulantia, ingick inte i INPULSIS-studierna. Icke-allvarliga och allvarliga blödningshändelser, varav vissa var dödliga, har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden (inkluderande patienter med eller utan behandling med blodförtunnande medel eller andra läkemedel som kan orsaka blödning). Därför ska dessa patienter endast behandlas med Ofev om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken. Blödningshändelser efter marknadsintroduktion inkluderar, men är inte begränsade till, organsystemen magtarmkanalen, andningsvägarna och centrala nervsystemet. Magtarmkanalen drabbades oftast.

Arteriella tromboemboliska händelser

Patienter som nyligen hade haft hjärtinfarkt eller stroke exkluderades från INPULSIS-studierna. Arteriella tromboemboliska händelser rapporterades mindre ofta: hos 0,7 % av patienterna i placebogruppen och hos 2,5 % i den nintedanib-behandlade gruppen. Även om biverkningarna som återspeglade ischemisk hjärtsjukdom var balanserade mellan nintedanib- och placebogrupperna, var det en större andel av patienterna som fick hjärtinfarkt i nintedanibgruppen (1,6 %) jämfört med placebogruppen (0,5 %). Iaktta försiktighet vid behandling av patienter med en förhöjd kardiovaskulär risk, inklusive känd kranskärlssjukdom. Behandlingsuppehåll bör övervägas hos patienter som utvecklar tecken eller symtom på akut myokardischemi.

Venös tromboembolism

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

Gastrointestinala perforationer

I INPULSIS-studierna var frekvensen av patienter med perforation mycket låg i båda behandlingsgrupperna: 0 % placebo, 0,3 % Ofev (två patienter). På grund av verkningsmekanismen för nintedanib kan patienterna ha en ökad risk för gastrointestinal perforation. Fall av gastrointestinal perforation, varav vissa var dödliga, har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som tidigare genomgått bukkirurgi, haft magsår, divertikulär sjukdom eller som samtidigt får kortikosteroider eller NSAID-preparat. Ofev bör därför tidigast sättas in minst 4 veckor efter en bukoperation. Behandlingen med Ofev ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation.

Hypertoni

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

Sårläkningskomplikationer

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

Samtidig behandling med pirfenidon

Samtidig behandling med nintedanib och pirfenidon tillägnades en farmakokinetisk studie av patienter med IPF. Baserat på dessa resultat finns inga belägg för någon relevant farmakokinetisk läkemedelsinteraktion mellan nintedanib och pirfenidon vid samtidig användning (se avsnitt 5.2). Ytterligare data från fas IV-prövningen INJOURNEY med Ofev 150 mg två gånger dagligen och

pirfenidon som tillägg i 12 veckor beskrivs i avsnitt 5.1. Med hänsyn till det begränsade antalet patienter i denna studie detekterades endast de vanligaste biverkningarna med ett ökat antal gastrointestinala biverkningar samt en trend mot ett ökat antal leverbiverkningar. Med tanke på de likartade säkerhetsprofilerna för de båda läkemedlen kan additiva biverkningar förväntas, inklusive gastrointestinala biverkningar och leverbiverkningar. Nyttariskbalansen för samtidig behandling med pirfenidon har inte fastställts.

Inverkan på QT-intervallet

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

Allergisk reaktion

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

P-glykoprotein (P-gp)

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

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

Cytokrom (CYP)-enzymer

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

Samtidig behandling med andra läkemedel

Potentialen för interaktioner mellan nintedanib och hormonella preventivmedel har inte undersökts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel

Nintedanib kan orsaka fosterskador hos människa (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika att bli gravida under tiden de behandlas med Ofev. De ska rekommenderas lämpliga preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen av Ofev. Eftersom effekten av nintedanib på metaboliseringen och effekten av hormonella preventivmedel inte har undersökts, bör barriärmetoder användas som komplement för att undvika graviditet.

Graviditet

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

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

Om patienten blir gravid under behandling med Ofev, ska hon upplysas om den potentiella risken för fostret. Utsättning av behandlingen med Ofev bör övervägas.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Nintedanib har studerats i kliniska studier på 1 529 patienter med IPF. Följande säkerhetsuppgifter är baserade på dels de två fas III, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studierna på 1 061 patienter, som jämförde behandling med nintedanib 150 mg två gånger dagligen gentemot placebo under 52 veckor (INPULSIS-1 och INPULSIS-2) samt dels på data observerade efter att produkten introducerats på marknaden.

De vanligaste rapporterade biverkningarna förenade med användning av nintedanib var diarré, illamående och kräkningar, buksmärta, minskad aptit, viktnedgång och förhöjda leverenzymmer.

För hantering av utvalda biverkningar, se även avsnitt 4.4.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Tabellen nedan ger en sammanfattning av biverkningarna ordnade efter organsystemklass enligt MedDRA och efter frekvenskategori.

Tabell 1 sammanfattar frekvenserna av biverkningar som rapporterades i nintedanibgruppen (638 patienter), poolade från de två placebokontrollerade kliniska fas III-studierna med 52 veckors duration eller efter att produkten introducerats på marknaden.

Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konvention:

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Sammanfattning av biverkningar ordnade efter frekvenskategori

Organsystemklass	Frekvens	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Trombocytopeni	
Metabolism och nutrition			Viktnedgång, Minskad aptit	Vätskebrist	
Hjärtat				Hjärtinfarkt	
Blodkärl			Blödning (se avsnitt 4.4)	Hypertoni	
Magtarmkanalen	Diarré, Illamående, Buksmärta		Kräkningar	Pankreatit	
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzym er		Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)	Läkemedels-inducerad leverskada, Hyperbilirubinemi, Förhöjt alkaliskt fosfatas (ALP) i blodet	
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Klåda	
Njurar och urinvägar					Njursvikt (se avsnitt 4.4)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Diarré

Diarré rapporterades hos 62,4 % av patienterna som behandlades med nintedanib. Biverkningen rapporterades såsom svår hos 3,3 % av de nintedanib-behandlade patienterna. Mer än två tredjedelar av patienterna som fick diarré rapporterade att den debuterade redan under de tre första månaderna av behandlingen. Diarré ledde till permanent utsättning av behandlingen hos 4,4 % av patienterna; i övriga fall hanterades biverkningen genom antidiarrébehandling, dosreduktion eller behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4).

Förhöjda leverenzym

Förhöjda leverenzym (se avsnitt 4.4) rapporterades hos 13,6 % av de nintedanib-behandlade patienterna. Höjningarna av leverenzymerna var reversibla och inte förenade med kliniskt manifest leversjukdom.

För ytterligare information om särskilda patientgrupper, rekommenderade åtgärder och dosjusteringar i händelse av diarré och förhöjda leverenzym, se även avsnitt 4.4 respektive 4.2.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod L01XE31

Verkningsmekanism

Nintedanib är en småmolekylär hämmare av tyrosinkinaser, inklusive receptorer för platelet-derived growth factor (PDGFR) α och β , receptorer för fibroblast growth factor (FGFR) 1-3 och VEGFR 1-3. Nintedanib binder kompetitivt till bindningsfickan för adenosintrifosfat (ATP) hos dessa receptorer och blockerar det intracellulära signalsystemet. Dessutom hämmar nintedanib kinaserna Flt-3 (Fms-liknande tyrosinproteinkinase), Lck (lymfocyt-specifikt tyrosinproteinkinase), Lyn (tyrosinproteinkinase lyn) och Src (proto-onkogent tyrosinproteinkinase src).

Farmakodynamisk effekt

Nintedanib hämmar aktiveringen av signalkaskaderna från FGFR och PDGFR, som på ett avgörande sätt är involverade i proliferation, migration och differentiering av lungfibroblaster/myofibroblaster, de karakteristiska cellerna i patologin bakom idiopatisk lungfibros. De potentiella effekterna på IPF-patologin av nintedanibs VEGFR-hämning och dess antiangiogena aktivitet är för närvarande inte helt klarlagda. I prekliniska sjukdomsmodeller av lungfibros utövar nintedanib potent antifibrotisk och antiinflammatorisk aktivitet. Nintedanib hämmar proliferation, migration och transformation från fibroblaster till myofibroblaster hos humana lungfibroblaster från patienter med IPF.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Årlig minskningstakt av FVC

Den årliga minskningstakten av FVC (i ml) var signifikant sänkt hos patienter som fick nintedanib jämfört med patienter som fick placebo. Behandlingseffekten var överensstämmande i båda studierna. Se tabell 2 för enskilda och poolade studieresultat.

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

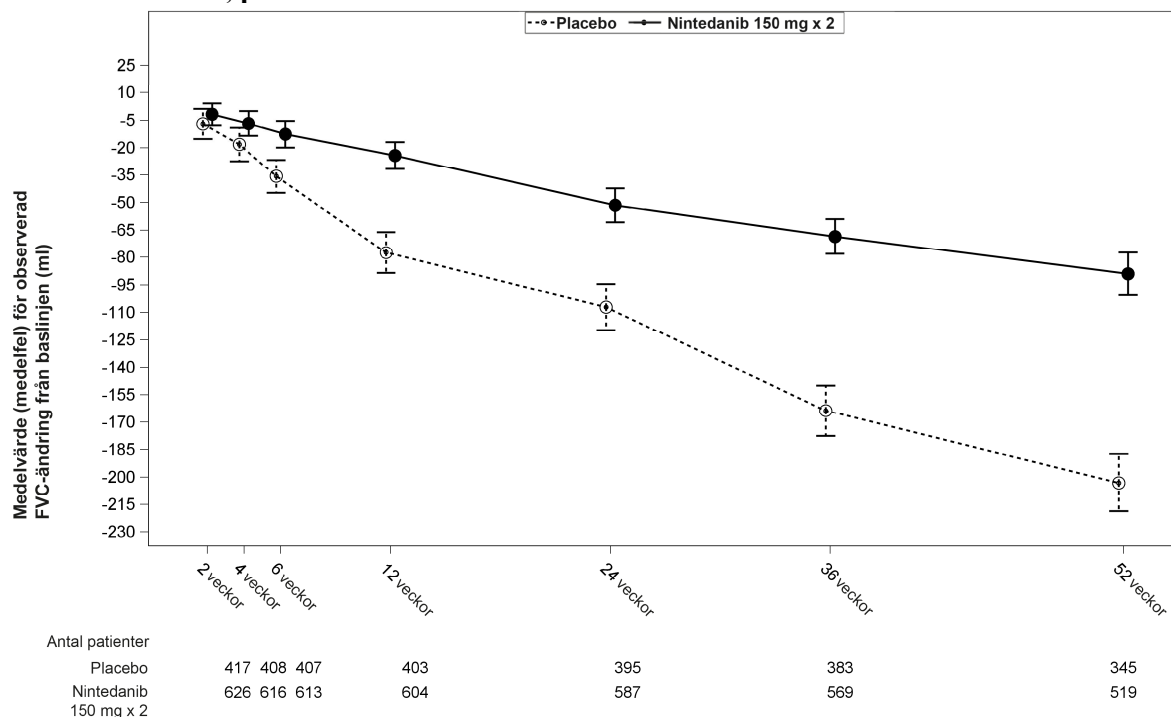
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 och INPULSIS-2, poolade	
	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen
Antal analyserade patienter	204	309	219	329	423	638
Minskningstakt ¹ (SE) över 52 veckor	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3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

Nintedanibs bromsande effekt på den årliga minskningstakten av FVC bekräftades som robust i alla fördefinierade sensitivitetsanalyser. För patienter för vilka data saknades antogs det i den primära analysen att FVC-minskningen efter det sist observerade värdet torde vara densamma som minskningen hos andra patienter i samma behandlingsgrupp.

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

Dessutom har liknande effekter observerats på andra effektmått för lungfunktion, t.ex. har förändring av FVC från utgångsläge till vecka 52, och FVC-responderanalyser gett ytterligare belegg för nintedanibs bromsande effekter på sjukdomsprogressen. Se figur 1 för utvecklingen av förändringen från utgångsläge över tid i de båda behandlingsgrupperna, baserat på den poolade analysen av studierna INPULSIS-1 och INPULSIS-2.

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



FVC-responderanalys

I båda INPULSIS-studierna var andelen FVC-responderer, definierade såsom patienter med en absolut minskning av förväntad FVC% som inte låg över 5 % (en tröskel som indikerar ökande mortalitetsrisk i IPF), signifikant högre i nintedanibgruppen jämfört med placebo. Liknande resultat observerades i analyser med användning av ett konservativt tröskelvärde på 10 %. Se tabell 3 för enskilda och poolade studieresultat.

Tabell 3: Andel FVC-responders efter 52 veckor i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 och INPULSIS-2, poolade	
	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Ofev 150 mg två gånger dagligen
Antal analyserade patienter	204	309	219	329	423	638
5 % tröskel						
Antal (%) FVC-responders ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Jämförelse gentemot placebo						
Oddsquot		1,85		1,79		1,84
95 % KI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p-värde ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % tröskel						
Antal (%) FVC-responders ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Jämförelse gentemot placebo						
Oddsquot		1,91		1,29		1,58
95 % KI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-värde ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Responderpatienter är de som inte hade en absolut minskning över 5 % eller större än 10 % av förutsagd FVC%, beroende på tröskel och med en FVC-utvärdering efter 52 veckor.

²Baserat på en logistisk regression.

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

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

Tabell 4: Frekvens patienter med ≥ 10 procentenhetersminskning i förväntad FVC% eller dödsfall över 52 veckor och tid till progress i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

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

Förändring från utgångsläge av totalpoäng på SGRQ i vecka 52

Totalpoängen på SGRQ, som mäter hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL), analyserades efter 52 veckor. I INPULSIS-2 hade patienter som fick placebo en större ökning från utgångsläge av totalpoäng på SGRQ jämfört med patienter som fick nintedanib 150 mg två gånger dagligen. Försämringen av HRQoL var mindre i nintedanibgruppen; skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant (-2,69; 95 KI: -4,95; -0,43; p=0,0197).

I INPULSIS-1 var ökningen från utgångsläge av totalpoäng på SGRQ efter vecka 52 jämförbar mellan nintedanib och placebo (skillnad mellan behandlingsgrupperna: -0,05; 95 % KI: -2,50; 2,40; p=0,9657). I den poolade analysen av INPULSIS-studierna var den beräknade medelförändringen från utgångsläge till vecka 52 av totalpoängen på SGRQ mindre i nintedanibgruppen (3,53) än i placebogruppen (4,96), med en skillnad mellan behandlingsgrupperna på -1,43 (95 % KI: -3,09; 0,23; p=0,0923). Sammantaget är effekten av nintedanib på hälsorelaterad livskvalitet mätt såsom totalpoäng på SGRQ blygsam vilket tyder på mindre livskvalitetsförsämring jämfört med placebo.

Tid till första akuta IPF-exacerbation

I INPULSIS-2-studien var risken för första akuta IPF-exacerbation över 52 veckor signifikant sänkt hos patienter som fick nintedanib jämfört med placebo, i INPULSIS-1-studien fanns det ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna. I den poolade analysen av INPULSIS-studierna observerades en numeriskt lägre risk för första akuta exacerbation hos patienter som fick nintedanib jämfört med placebo. Se tabell 5 för enskilda och poolade studieresultat.

Tabell 5: Frekvens patienter med akuta IPF-exacerbationer över 52 veckor och tid till första exacerbation; analys baserad på provarrapporterade händelser i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

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

Alla biverkningar av akut IPF-exacerbation som rapporterades av provaren bedömdes av en blindad bedömningskommitté. En fördefinierad sensitivitetanalys av tiden till första av bedömningskommittén "bekräftad" eller "misstänkt" akut IPF-exacerbation utfördes på poolade data. Frekvensen av patienter med minst en sådan bedömd exacerbation som inträffade inom 52 veckor var lägre i nintedanibgruppen (1,9 % av patienterna) än i placebogruppen (5,7 % av patienterna). Tid till händelseanalys av dessa exacerbationshändelser gav, baserat på poolade data, en riskkvot (HR) på 0,32 (95 % KI 0,16; 0,65; p=0,0010). Detta tyder på att risken för att få en första akut IPF-exacerbation bedömd som "bekräftad" eller "misstänkt" av bedömningskommittén var statistiskt signifikant lägre i nintedanibgruppen än i placebogruppen vid varje tidpunkt.

Överlevnadsanalys

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

Tabell 6: Mortalitet oavsett orsak över 52 veckor i studierna INPULSIS-1, INPULSIS-2 och poolade data från dessa - bearbetad datamängd

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

Stödjande evidens från fas II-studien (1199.30), resultat med Ofev 150 mg två gånger dagligen
Ytterligare stöd för effekt ses i den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, dosfinnande fas II-studien, som inkluderade en grupp med nintedanib i doseringen 150 mg två gånger dagligen.

Det primära effektmåttet, minskningstakten av FVC över 52 veckor, var lägre i nintedanibarmen (-0,060 l/år, N=84) än i placeboarmen (-0,190 l/år, N=83). Den beräknade skillnaden mellan behandlingsgrupperna var 0,131 l/år (95 % KI 0,027; 0,235). Skillnaden mellan behandlingsgrupperna nådde nominell statistisk signifikans (p=0,0136).

Den beräknade medelförändringen från utgångsläge av totalpoängen på SGRQ efter 52 veckor var 5,46 för placebo, vilket indikerar en försämring av hälsorelaterad livskvalitet, och -0,66 för nintedanib, vilket indikerar en stabil hälsorelaterad livskvalitet. Den beräknade medelskillnaden för nintedanib jämfört med placebo var -6,12 (95 % KI: -10,57; -1,67; p=0,0071).

Antalet patienter med akuta IPF-exacerbationer över 52 veckor var lägre i nintedanibgruppen (2,3 %, N=86) jämfört med placebo (13,8 %, N=87). Den beräknade riskkvoten för nintedanib jämfört med placebo var 0,16 (95 % KI 0,04; 0,71; p=0,0054).

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

Samtidig behandling med nintedanib och pirfenidon har undersökts i en explorativ, öppen, randomiserad prövning med nintedanib 150 mg två gånger dagligen med pirfenidon som tillägg (titrerat till 801 mg tre gånger dagligen) jämfört med monoterapi nintedanib 150 mg två gånger dagligen hos 105 randomiserade patienter i 12 veckor. Det primära effektmåttet var andelen patienter med gastrointestinala biverkningar från utgångsvärdet till vecka 12. Gastrointestinala biverkningar var ofta förekommande och i linje med den fastställda säkerhetsprofilen för vardera substans. Diarré, illamående och kräkningar var de vanligaste biverkningarna rapporterade hos 20 (37,7 %) jämfört med 16 (31,4 %), 22 (41,5 %) jämfört med 6 (11,8 %) och 15 (28,3 %) jämfört med 6 (11,8 %) patienter behandlade med pirfenidon i tillägg till nintedanib jämfört med enbart nintedanib.

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

QT-intervall

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

Pediatriisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Transport

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

Populationsfarmakokinetiska analyser i särskilda patientgrupper

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

Ålder

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

Studier på pediatrika populationer har inte utförts.

Kroppsvikt

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

Etnicitet

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

Nedsatt leverfunktion

I en fas I-studie av engångsdoser var exponeringen för nintedanib, baserat på C_{\max} och AUC, 2,2 gånger högre hos frivilliga försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A; 90 % CI 1,3–3,7 för C_{\max} respektive 1,2–3,8 för AUC) jämfört med friska försökspersoner. Hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) var exponeringen 7,6 gånger högre baserat på C_{\max} (90 % CI 4,4–13,2) respektive 8,7 gånger högre (90 % CI 5,7–13,1) baserat på AUC, jämfört med friska frivilliga försökspersoner. Försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) har inte studerats.

Samtidig behandling med pirfenidon

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicologi

Studier av toxicitet vid singeldos på råttor och möss visade en låg akut toxisk potential för nintedanib. I toxicitetsstudier vid upprepad dosering på råttor var de oönskade effekterna (t.ex. förtjockning av epifysplattor, lesioner på framtänderna) främst relaterade till verkningsmekanismen för nintedanib (d.v.s. VEGFR-2-hämning). Dessa förändringar är kända från andra VEGFR-2-hämmare och kan betraktas som klasseffekter.

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

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

Reproduktionstoxicitet

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

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

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

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

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

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

Gentoxicitetsstudier visade ingen mutagen potential för nintedanib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

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

Kapselhölje

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

Tryckfärg

shellackglasyr
svart järnoxid (E172)
propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofev 100 mg mjuka kapslar/Ofev 150 mg mjuka kapslar finns i följande förpackningsstorlekar:
- 30 x 1 mjuka kapslar i perforerade endosblister av aluminium/aluminium
- 60 x 1 mjuka kapslar i perforerade endosblister av aluminium/aluminium

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 januari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Ytterkartong****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ofev 100 mg kapslar, mjuka
nintedanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sojalecitin. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 x 1 kapslar, mjuka
60 x 1 kapslar, mjuka

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ofev 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ofev 150 mg mjuka kapslar
nintedanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 150 mg nintedanib (som esilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sojalecitin. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 x 1 mjuka kapslar
60 x 1 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/979/003
EU/1/14/979/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ofev 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ofev 100 mg kapslar
nintedanib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ofev 150 mg kapslar
nintedanib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Öppna inte före användning.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ofev 100 mg mjuka kapslar Nintedanib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ofev är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ofev
3. Hur du tar Ofev
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ofev ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ofev är och vad det används för

Ofev innehåller den aktiva substansen nintedanib och används för att behandla idiopatisk lungfibros (IPF).

IPF är en sjukdom där vävnaden i lungorna successivt blir förtjockad, stel och ärrad. Ärrbildningen leder till en minskad förmåga att överföra syre från lungorna till blodet, och det blir svårt att ta djupa andetag. Ofev minskar ärrbildningen och den tilltagande stelheten hos lungorna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ofev

Ta inte Ofev:

- om du är allergisk mot nintedanib, jordnötter eller soja eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ofev

- om du har eller har haft leverproblem,
- om du har eller någonsin har haft problem med njurarna,
- om du har eller har haft blödningsproblem,
- om du tar blodförtunnande läkemedel (t.ex. warfarin, fenprokumon eller heparin) för att förhindra blodproppar,
- om du tar pifrenidon eftersom detta kan öka risken för diarré, illamående, kräkningar och leverproblem,
- om du har eller har haft problem med hjärtat (t.ex. hjärtinfarkt),
- om du nyligen har opererats. Nintedanib kan påverka sår läkningen. Därför brukar ett uppehåll i behandlingen med Ofev göras inför en operation. Din läkare kommer att avgöra när du kan återuppta behandlingen med detta läkemedel.

Utifrån vad du talat om för din läkare kan det hända att han/hon tar blodprover, till exempel för att kontrollera din leverfunktion. Läkaren diskuterar resultaten från proverna med dig och avgör om du kan få Ofev.

När du tar läkemedlet ska du genast tala om för din läkare om:

- du får diarré. Det är viktigt att behandla diarré så fort som möjligt (se avsnitt 4);
- om du kräks eller mår illa;
- om du har oförklarade symtom såsom gulnande hud eller ögonvitor (gulst), mörk eller brun (tefärgad) urin, högersidig smärta i övre delen av magen (buken), ökad benägenhet för blödning eller blåmärken eller trötthetskänsla. Detta kan vara tecken på allvarliga leverproblem;
- om du får svår smärta i magtrakten, feber, frossa, illamående, kräkningar, hård bukvägg eller uppkördhetskänsla, eftersom detta kan vara symtom på ett hål i tarmväggen ("gastrointestinal perforation"). Tala även om för läkaren om du tidigare har haft magsår eller divertikulär sjukdom eller om du samtidigt behandlas med antiinflammatoriska läkemedel (av typen NSAID-preparat som vanligen används för att behandla smärta och svullnad) eller kortikosteroider (som vanligen används mot inflammation och allergier), eftersom detta kan öka denna risk;
- om du får smärta, svullnad, rodnad, värmekänsla i en arm eller ett ben, eftersom det kan vara symtom på en blodpropp i en ven (en typ av blodkärl);
- om du får tryckkänsla eller smärta i bröstet, särskilt på vänster sida, smärta i halsen, käken, axeln eller armen, snabb hjärtrytm, andnöd, illamående, kräkningar, eftersom det kan vara symtom på en hjärtinfarkt;
- om du får en större blödning.

Barn och ungdomar

Ofev ska inte tas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Ofev

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även naturläkemedel och receptfria läkemedel.

Ofev kan påverka, eller påverkas av, vissa andra läkemedel. Följande läkemedel är exempel på läkemedel som kan öka nivåerna av nintedanib i blodet och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4):

- ett läkemedel mot svampinfektioner (ketokonazol)
- ett läkemedel mot bakterieinfektioner (erytromycin)
- ett läkemedel som påverkar ditt immunsystem (ciklosporin)

Följande läkemedel är exempel på läkemedel som kan sänka nivåerna av nintedanib i blodet och därmed leda till att Ofev får sämre effekt:

- ett antibiotikum mot tuberkulos (rifampicin)
- läkemedel mot krampanfall (karbamazepin, fenytoin)
- ett naturläkemedel mot depression (johannesört)

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Använd inte detta läkemedel under graviditet, eftersom det kan skada ditt ofödda barn och orsaka fosterskador.

Kvinnor som kan bli gravida måste använda en effektiv kombination av preventivmedel, inklusive tillägg av en barriärmetod, medan de tar Ofev och i åtminstone 3 månader efter behandlingens slut. Du bör rådgröra med din läkare om vilka preventivmetoder som passar dig bäst.

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du blir gravid under behandlingen med Ofev.

Du ska inte amma under behandlingen med Ofev, eftersom det kan finnas risk för skador för det ammade barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Ofev kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du känner dig sjuk.

Ofev innehåller sojalecitin

Om du är allergisk mot soja eller jordnötter ska du inte ta detta läkemedel (se avsnitt 2).

3. Hur du tar Ofev

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en kapsel med 100 mg två gånger om dagen (totalt 200 mg per dag). Ta kapslarna med 12 timmars mellanrum, vid ungefär samma tid varje dag, till exempel en kapsel på morgonen och en kapsel på kvällen. På så sätt är du säker på att hela tiden ha en jämn mängd nintedanib i blodet. Svälj kapslarna hela med vatten. Du får inte tugga eller krossa dem. Ta helst kapslarna tillsammans med mat, det vill säga under eller omedelbart före eller efter en måltid.

Ta inte mer än den rekommenderade dosen på två Ofev 100 mg mjuka kapslar per dag.

Om du inte tål den rekommenderade dosen på två kapslar med Ofev 100 mg per dag (se eventuella biverkningar i avsnitt 4) kan det hända att din läkare säger till dig att sluta ta läkemedlet. Minska inte dosen och avbryt inte behandlingen själv utan att först rådgöra med din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Ofev

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.

Om du har glömt att ta Ofev

Ta inte två kapslar samtidigt om du har glömt att ta din förra dos. Ta nästa dos 100 mg Ofev som planerat vid nästa ordinarie tidpunkt som läkaren eller apotekspersonalen har rekommenderat.

Om du slutar att ta Ofev

Sluta inte att ta Ofev utan att först rådgöra med din läkare. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag, så länge som din läkare ordinerar det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du måste vara särskilt uppmärksam om du får följande biverkningar under behandlingen med Ofev:

Diarré (mycket vanlig, kan förekomma hos mer än 1 patient av 10):

Diarré kan leda till vätskebrist: att kroppen förlorar vätska och viktiga salter (elektrolyter, såsom natrium eller kalium). Vid första tecken på diarré ska du dricka mycket vätska och omedelbart kontakta din läkare. Påbörja lämplig behandling mot diarré, t.ex. med loperamid, så snart som möjligt.

Följande andra biverkningar observerades under behandling med detta läkemedel:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos mer än 1 patient av 10)

- Illamående
- Smärta i buken
- Onormala leverprover

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 patient av 10)

- Kräkningar
- Aptitförlust
- Viktminskning
- Blödning
- Utslag

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 patient av 100)

- Pankreatit
- Allvarliga leverproblem
- Lågt antal blodplättar (trombocytopeni)
- Högt blodtryck (hypertoni)
- Gulsot, det vill säga gulfärgning av hud och ögonvitor på grund av höga halter av bilirubin
- Klåda
- Hjärtinfarkt

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Njursvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ofev ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du märker att blistern som innehåller kapslarna är öppnad eller att en kapsel är trasig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nintedanib. Varje kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat).
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: Medellångkedjiga triglycerider, hårt fett, sojalecitin (E322)
 - Kapselhölje: Gelatin, glycerol (85 %), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172)
 - Tryckfärg: Shellackglasyr, svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ofev 100 mg kapslar är persikofärgade, ogenomskinliga, avlånga mjuka gelatinkapslar med Boehringer Ingelheims företagsymbol och ”100” tryckt i svart på ena sidan.

Det finns två olika förpackningsstorlekar av Ofev 100 mg:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till patienten

Ofev 150 mg mjuka kapslar Nintedanib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ofev är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ofev
3. Hur du tar Ofev
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ofev ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ofev är och vad det används för

Ofev innehåller den aktiva substansen nintedanib och används för att behandla idiopatisk lungfibros (IPF).

IPF är en sjukdom där vävnaden i lungorna successivt blir förtjockad, stel och ärrig. Ärrbildningen leder till en minskad förmåga att överföra syre från lungorna till blodet, och det blir svårt att ta djupa andetag. Ofev minskar ärrbildningen och den tilltagande stelheten hos lungorna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ofev

Ta inte Ofev:

- om du är allergisk mot nintedanib, jordnötter eller soja eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ofev

- om du har eller har haft leverproblem,
- om du har eller någonsin har haft problem med njurarna,
- om du har eller har haft blödningsproblem,
- om du tar blodförtunnande läkemedel (t.ex. warfarin, fenprokumon eller heparin) för att förhindra blodproppar,
- om du tar pifenidon eftersom detta kan öka risken för diarré, illamående, kräkningar och leverproblem,
- om du har eller har haft problem med hjärtat (t.ex. hjärtinfarkt),

- om du nyligen har opererats. Nintedanib kan påverka sår läkningen. Därför brukar ett uppehåll i behandlingen med Ofev göras inför en operation. Din läkare kommer att avgöra när du kan återuppta behandlingen med detta läkemedel.

Utifrån vad du talat om för din läkare kan det hända att han/hon tar blodprover, till exempel för att kontrollera din leverfunktion. Läkaren diskuterar resultaten från proverna med dig och avgör om du kan få Ofev.

När du tar läkemedlet ska du genast tala om för din läkare om:

- du får diarré. Det är viktigt att behandla diarré så fort som möjligt (se avsnitt 4);
- om du kräks eller mår illa;
- om du har oförklarade symtom såsom gulnande hud eller ögonvitor (gulst), mörk eller brun (tefärgad) urin, högersidig smärta i övre delen av magen (buken), ökad benägenhet för blödning eller blåmärken eller trötthetskänsla. Detta kan vara tecken på allvarliga leverproblem;
- om du får svår smärta i magtrakten, feber, frossa, illamående, kräkningar, hård bukvägg eller uppkördhetskänsla, eftersom detta kan vara symtom på ett hål i tarmväggen ("gastrointestinal perforation"). Tala även om för läkaren om du tidigare har haft magsår eller divertikulär sjukdom eller om du samtidigt behandlas med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) (används för att behandla smärta och svullnad) eller steroider (används vid inflammation och allergier), eftersom detta kan öka denna risk;
- om du får smärta, svullnad, rodnad, värmekänsla i en arm eller ett ben, eftersom det kan vara symtom på en blodpropp i en ven (en typ av blodkärl);
- om du får tryckkänsla eller smärta i bröstet, särskilt på vänster sida, smärta i halsen, käken, axeln eller armen, snabb hjärtrytm, andnöd, illamående, kräkningar, eftersom det kan vara symtom på en hjärtinfarkt;
- om du får en större blödning.

Barn och ungdomar

Ofev ska inte tas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Ofev

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även naturläkemedel och receptfria läkemedel.

Ofev kan påverka, eller påverkas av, vissa andra läkemedel. Följande läkemedel är exempel på läkemedel som kan öka nivåerna av nintedanib i blodet och därmed öka risken för biverkningar (se avsnitt 4):

- ett läkemedel mot svampinfektioner (ketokonazol)
- ett läkemedel mot bakterieinfektioner (erytromycin)
- ett läkemedel som påverkar ditt immunsystem (ciklosporin)

Följande läkemedel är exempel på läkemedel som kan sänka nivåerna av nintedanib i blodet och därmed leda till att Ofev får sämre effekt:

- ett antibiotikum mot tuberkulos (rifampicin)
- läkemedel mot krampanfall (karbamazepin, fenytoin)
- ett naturläkemedel mot depression (johannesört)

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Använd inte detta läkemedel under graviditet, eftersom det kan skada ditt ofödda barn och orsaka fosterskador.

Kvinnor som kan bli gravida måste använda en effektiv kombination av preventivmedel, inklusive tillägg av en barriärmetod, medan de tar Ofev och i åtminstone 3 månader efter behandlingens slut. Du bör rådgröra med din läkare om vilka preventivmetoden som passar dig bäst.

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du blir gravid under behandlingen med Ofev.

Du ska inte amma under behandlingen med Ofev, eftersom det kan finnas risk för skador för det ammade barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Ofev kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du känner dig sjuk.

Ofev innehåller sojalecitin

Om du är allergisk mot soja eller jordnötter ska du inte ta detta läkemedel (se avsnitt 2).

3. Hur du tar Ofev

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en kapsel med 150 mg två gånger om dagen (totalt 300 mg per dag). Ta kapslarna två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum, vid ungefär samma tid varje dag, till exempel en kapsel på morgonen och en kapsel på kvällen. På så sätt är du säker på att hela tiden ha en jämn mängd nintedanib i blodet. Svälj kapslarna hela med vatten. Du får inte tugga eller krossa dem. Ta helst kapslarna tillsammans med mat, det vill säga under eller omedelbart före eller efter en måltid.

Ta inte mer än den rekommenderade dosen på två Ofev 150 mg mjuka kapslar per dag.

Om du inte tål den rekommenderade dosen på två kapslar med Ofev 150 mg per dag (se eventuella biverkningar i avsnitt 4) kan din läkare minska den dagliga dosen av Ofev. Minska inte dosen och avbryt inte behandlingen själv utan att först rådgöra med din läkare.

Din läkare kan minska din rekommenderade dos till två gånger 100 mg per dag (totalt 200 mg per dag). I så fall skriver läkaren ut Ofev 100 mg kapslar för din behandling. Ta inte mer än den rekommenderade dosen på två Ofev 100 mg kapslar per dag, om läkaren har sänkt din dos till 200 mg per dag.

Om du har tagit för stor mängd av Ofev

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.

Om du har glömt att ta Ofev

Ta inte två kapslar samtidigt om du glömt att ta din förra dos. Ta nästa dos 150 mg Ofev som planerat vid nästa ordinarie tidpunkt som läkaren eller apotekspersonalen har rekommenderat.

Om du slutar att ta Ofev

Sluta inte att ta Ofev utan att först rådgöra med din läkare. Det är viktigt att du tar detta läkemedel varje dag, så länge som din läkare ordinerar det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du måste vara särskilt uppmärksam om du får följande biverkningar under behandlingen med Ofev:

Diarré (mycket vanlig, kan förekomma hos mer än 1 patient av 10):

Diarré kan leda till vätskebrist: att kroppen förlorar vätska och viktiga salter (elektrolyter, såsom natrium eller kalium). Vid första tecken på diarré ska du dricka mycket vätska och omedelbart kontakta din läkare. Påbörja lämplig behandling mot diarré, t.ex. med loperamid, så snart som möjligt.

Följande andra biverkningar observerades under behandling med detta läkemedel:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos mer än 1 patient av 10)

- Illamående
- Smärta i buken
- Onormala leverprover

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 patient av 10)

- Kräkningar
- Aptitförlust
- Viktminskning
- Blödning
- Utslag

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 patient av 100)

- Pankreatit
- Allvarliga leverproblem
- Lågt antal blodplättar (trombocytopeni)
- Högt blodtryck (hypertoni)
- Gulsot, det vill säga gulfärgning av hud och ögonvitor på grund av höga halter av bilirubin
- Klåda
- Hjärtinfarkt

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Njursvikt

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ofev ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du märker att blistern som innehåller kapslarna är öppnad eller att en kapsel är trasig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nintedanib. Varje kapsel innehåller 150 mg nintedanib (som esilat).
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: Medellångkedjiga triglycerider, , hårt fett, sojalecitin (E322)
 - Kapselhölje: Gelatin, glycerol (85 %), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172)
 - Tryckfärg: Shellackglasyr, svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ofev 150 mg mjuka kapslar är bruna, ogenomskinliga, avlånga mjuka gelatinkapslar med Boehringer Ingelheims företagsymbol och "150" tryckt i svart på ena sidan.

Det finns två olika förpackningsstorlekar av Ofev 150 mg:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denna bipacksedel ändrades senast

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