

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ofev 100 mg Weichkapseln
Ofev 150 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ofev 100 mg Weichkapseln

Jede Weichkapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 100 mg Weichkapsel enthält 1,2 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Ofev 150 mg Weichkapseln

Jede Weichkapsel enthält 150 mg Nintedanib (als Esilat)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 150 mg Weichkapsel enthält 1,8 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Ofev 100 mg Weichkapseln

Ofev 100 mg Weichkapseln sind pfirsichfarbene, opake, längliche Weichgelatine kapseln mit dem schwarzen Aufdruck des Boehringer Ingelheim Firmensymbols und „100“ auf einer Seite.

Ofev 150 mg Weichkapseln

Ofev 150 mg Weichkapseln sind braune, opake, längliche Weichgelatine kapseln mit dem schwarzen Aufdruck des Boehringer Ingelheim Firmensymbols und „150“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

Ofev wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) (siehe Abschnitt 5.1).

Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Erkrankungen haben, für die Ofev zugelassen ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Nintedanib zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen wird.

Die Anwendung der Dosis von 100 mg zweimal täglich wird nur bei Patienten empfohlen, die die Dosis von 150 mg zweimal täglich nicht tolerieren.

Wenn eine Einnahme versäumt wird, sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Wenn eine Einnahme versäumt wird, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

Dosisanpassungen

Neben einer gegebenenfalls indizierten symptomatischen Therapie können Nebenwirkungen von Ofev (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) durch Dosisreduktion oder vorübergehende Therapieunterbrechung behandelt werden, bis die spezifische Nebenwirkung so weit abgeklungen ist, dass eine Fortsetzung der Therapie möglich ist. Die Behandlung mit Ofev kann mit der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) oder einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Ofev abgebrochen werden.

Wenn Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen sollte die Therapie mit Ofev abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Unterbrechungen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf $> 3 \times$ oberer Normgrenzwert (ULN, *upper limit of normal*) kann die Behandlung nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau mit einer reduzierten Dosis von Ofev (100 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen und die Dosis anschließend auf die volle Dosis (150 mg zweimal täglich) erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Für ältere Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. Von vornherein ist keine Dosisanpassung aufgrund des Alters des Patienten erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahren kann allerdings zur Behandlung von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (< 30 ml/min Kreatinin-Clearance) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) beträgt die empfohlene Dosis von Ofev 100 mg zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden. Zur Behandlung von Nebenwirkungen sollte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib wurden bei Patienten mit als Child Pugh B und C klassifizierter eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Die Behandlung mit Ofev wird bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofev bei Kindern im Alter von 0-18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ofev ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollten zu einer Mahlzeit eingenommen werden; sie sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt und nicht zerkaut werden. Die Kapsel darf nicht geöffnet oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Diarrhoe

In den klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) war Diarrhoe die häufigste gastrointestinale Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkung war bei den meisten Patienten von leichter bis mittelschwerer Intensität und trat in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf.

Nach Markteinführung wurden schwerwiegende Fälle von Diarrhoe, die zu Dehydrierung und Elektrolytstörungen führten, berichtet. Die Patienten sollten bei den ersten Anzeichen mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Antidiarrhoika, z. B. Loperamid, behandelt werden; die Diarrhoe kann eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung erfordern. Die Behandlung mit Ofev kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe trotz symptomatischer Behandlung sollte die Therapie mit Ofev abgebrochen werden.

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen waren häufig berichtete gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten Patienten, die an Übelkeit und Erbrechen litten, waren diese Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Intensität. In klinischen Studien führte Übelkeit bei bis zu 2,1 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ofev, und Erbrechen führte bei bis zu 1,4 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Ofev.

Wenn die Symptome trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung mit Ofev kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltenden schweren Symptomen sollte die Therapie mit Ofev abgebrochen werden.

Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofev wurden bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Ofev bei solchen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund erhöhter Exposition kann das Risiko für Nebenwirkungen bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) erhöht sein. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) sollten mit einer reduzierten Dosis von Ofev behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei der Behandlung mit Nintedanib wurden Fälle von arzneimittelbedingter Leberschädigung beobachtet, darunter Fälle von schwerer Leberschädigung mit tödlichem Verlauf. Die meisten hepatischen Ereignisse traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf. Daher sollten die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel vor Beginn und im ersten Monat einer Behandlung mit Ofev überprüft werden. Patienten sollten in den darauffolgenden zwei Behandlungsmonaten in

regelmäßigen Abständen und anschließend periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch) oder, wenn klinisch indiziert, überprüft werden.

Erhöhungen der Leberenzyme (ALT, AST, alkalische Phosphatase [AP] im Blut, Gamma-Glutamyltransferase [GGT], siehe Abschnitt 4.8) und des Bilirubins waren in den meisten Fällen nach Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie reversibel. Wenn Transaminaseerhöhungen (AST oder ALT) von $> 3 \times$ ULN gemessen werden, wird eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Ofev empfohlen, und der Patient sollte engmaschig überwacht werden. Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung mit Ofev in der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen oder zunächst wieder mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) begonnen werden, die anschließend auf die volle Dosis erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Bei jeglichen Erhöhungen von Leberwerten, die mit klinischen Anzeichen oder Symptomen einer Leberschädigung, z. B. Gelbsucht, einhergehen, sollte die Behandlung mit Ofev dauerhaft abgesetzt werden. Andere Ursachen der Leberenzym erhöhungen sollten abgeklärt werden.

Patienten mit geringem Körpergewicht (< 65 kg), Patienten asiatischer Herkunft und Frauen haben ein höheres Risiko für eine Erhöhung der Leberenzyme. Die Plasmaspiegel von Nintedanib stiegen linear mit dem Patientenalter an, was ebenfalls zu einem höheren Risiko der Entwicklung von Leberenzym erhöhungen führen kann (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Nierenfunktion

Bei der Anwendung von Nintedanib wurde über Fälle von Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenversagen berichtet, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8). Während der Therapie mit Nintedanib sollten die Patienten überwacht werden, insbesondere solche Patienten, die Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung bzw. ein Nierenversagen aufweisen. Bei einer Nierenfunktionsstörung bzw. einem Nierenversagen ist eine Anpassung der Therapie in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2, „Dosisanpassungen“).

Blutungen

Eine Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, wurden in den klinischen Studien nicht eingeschlossen. Nach Markteinführung wurden nicht schwerwiegende und schwerwiegende Blutungsereignisse, von denen einige tödlich verliefen, berichtet (einschließlich Patienten mit oder ohne Behandlung mit Antikoagulanzen oder anderen Arzneimitteln, die Blutungen hervorrufen könnten). Daher sollten diese Patienten nur dann mit Ofev behandelt werden, wenn der voraussichtliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. In den klinischen Studien wurde über arterielle thromboembolische Ereignisse selten berichtet (in INPULSIS 2,5 % unter Ofev bzw. 0,7 % unter Placebo; in INBUILD 0,9 % unter Ofev bzw. 0,9 % unter Placebo und in SENSICIS 0,7 % unter Ofev bzw. 0,7 % unter Placebo). In den INPULSIS-Studien erlitt in der Ofev-Gruppe ein höherer Prozentsatz der Patienten (1,6 %) einen Herzinfarkt als in der Placebogruppe (0,5 %), wohingegen unerwünschte Ereignisse, die auf eine ischämische Herzerkrankung deuten, zwischen der Ofev- und der Placebogruppe ausgeglichen waren. In der INBUILD-Studie war die Häufigkeit von Herzinfarkten gering: 0,9 % unter Ofev und 0,9 % unter Placebo. In der SENSICIS-Studie wurde Myokardinfarkt in der Placebogruppe mit geringer Häufigkeit (0,7 %) und in der Ofev-Gruppe nicht beobachtet. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome einer akuten myokardialen Ischämie entwickeln.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Ofev sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Venöse Thromboembolie

In den klinischen Studien wurde bei den mit Nintedanib behandelten Patienten kein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien beobachtet. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse haben.

Gastrointestinale Perforationen und ischämische Kolitis

In den klinischen Studien kam es bei bis zu 0,3 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu einer Perforation. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen haben. Nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinalen Perforationen und Fälle von ischämischer Kolitis berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen, früheren Magengeschwüren, Divertikulose oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) geboten. Mit der Einnahme von Ofev sollte frühestens 4 Wochen nach einer Bauchoperation begonnen werden. Die Therapie mit Ofev sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation oder ischämische Kolitis entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden. In Ausnahmefällen kann die Behandlung mit Ofev nach vollständigem Abklingen der ischämischen Kolitis sowie sorgfältiger Beurteilung des Zustands des Patienten und anderer Risikofaktoren wiederaufgenommen werden.

Nephrotische Proteinurie und thrombotische Mikroangiopathie

Nach der Markteinführung wurden sehr wenige Fälle von nephrotischer Proteinurie mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion gemeldet. Die histologischen Befunde stimmten in Einzelfällen mit einer glomerulären Mikroangiopathie mit oder ohne Thrombenbildung überein. Nach Absetzen von Ofev waren die Symptome reversibel, wobei in einigen Fällen eine anhaltende Proteinurie beobachtet wurde.

Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome eines nephrotischen Syndroms entwickeln. Die Anwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern wurde mit einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) assoziiert; einschließlich sehr weniger Fallberichte für Nintedanib. Sollten bei einem Patienten, der Nintedanib erhält, mit einer TMA in Verbindung stehende Laborwerte oder klinische Befunde auftreten, ist die Behandlung mit Nintedanib abzusetzen und eine eingehende Untersuchung auf TMA durchzuführen.

Hypertonie

Die Einnahme von Ofev kann zur Erhöhung des Blutdrucks führen. Der systemische Blutdruck sollte regelmäßig und wenn klinisch indiziert gemessen werden.

Pulmonale Hypertonie

Die Daten zur Anwendung von Ofev bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind begrenzt. Patienten mit signifikanter pulmonaler Hypertonie (Herzindex ≤ 2 l/min/m², parenteral verabreichtes Epoprostenol/Treprostinil oder signifikanter Rechtsherzinsuffizienz) waren von der INBUILD- und der SENSICIS-Studie ausgeschlossen.

Ofev sollte bei Patienten mit schwerwiegender pulmonaler Hypertonie nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer pulmonaler Hypertonie wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Komplikationen bei der Wundheilung

In den klinischen Studien wurde keine erhöhte Häufigkeit von Wundheilungsstörungen beobachtet. Basierend auf dem Wirkmechanismus kann Nintedanib die Wundheilung beeinträchtigen. Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Nintedanib auf die Wundheilung durchgeführt. Die Behandlung mit Ofev sollte daher nur eingeleitet oder im Falle einer perioperativen

Unterbrechung wiederaufgenommen werden, wenn die Wundheilung klinisch als adäquat beurteilt wird.

Gleichzeitige Gabe mit Pirfenidon

In einer speziellen Pharmakokinetik (PK)-Studie wurde die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF untersucht. Basierend auf diesen Ergebnissen gibt es keine Hinweise auf eine relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nintedanib und Pirfenidon, wenn diese Wirkstoffe in Kombination verabreicht wurden (siehe Abschnitt 5.2). Da die Sicherheitsprofile der beiden Arzneimittel ähnlich sind, ist mit weiteren unerwünschten Wirkungen, einschließlich gastrointestinalen und hepatischen unerwünschten Ereignissen, zu rechnen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der gleichzeitigen Behandlung mit Pirfenidon wurde nicht ermittelt.

Wirkung auf das QT-Intervall

Im klinischen Studienprogramm wurden unter Nintedanib keine Anzeichen einer QT-Verlängerung beobachtet (Abschnitt 5.1). Da einige andere Tyrosinkinaseinhibitoren bekanntlich eine Wirkung auf das QT-Intervall ausüben, ist bei der Gabe von Nintedanib an Patienten, die eine QTc-Verlängerung entwickeln können, Vorsicht geboten.

Allergische Reaktion

Diätetische Sojaprodukte sind bekannt dafür, dass sie bei Personen mit einer Sojaallergie allergische Reaktionen einschließlich einer schweren Anaphylaxie verursachen. Patienten mit bekannter Allergie gegen Erdnussprotein haben ein erhöhtes Risiko für schwere Reaktionen auf Sojapräparate.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

P-Glykoprotein (P-gp)

Nintedanib ist ein P-gp-Substrat (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Gabe des starken P-gp-Inhibitors Ketoconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Nintedanib in einer speziellen Arzneimittelwechselwirkungsstudie auf das 1,61-Fache bezogen auf die AUC und auf das 1,83-Fache bezogen auf C_{max} . In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit dem starken P-gp-Induktor Rifampicin sanken die Plasmaspiegel von Nintedanib auf 50,3 % bezogen auf die AUC und auf 60,3 % bezogen auf C_{max} bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Nintedanib. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ofev können starke P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin oder Ciclosporin) die Plasmaspiegel von Nintedanib erhöhen. In solchen Fällen sollten die Patienten engmaschig auf die Verträglichkeit von Nintedanib überwacht werden. Bei Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Ofev erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Starke P-gp-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut) können die Plasmaspiegel von Nintedanib verringern. Die Wahl einer anderen Begleitmedikation, die kein oder ein minimales P-gp-Induktionspotenzial besitzt, sollte in Betracht gezogen werden.

Cytochrom (CYP)-Enzyme

Die Biotransformation von Nintedanib erfolgt nur in geringem Umfang über CYP-Stoffwechselwege. Nintedanib und dessen Metabolite, der freie Säureanteil BIBF 1202 und dessen Glucuronid, zeigten in präklinischen Studien keine Inhibition oder Induktion von CYP-Enzymen (siehe Abschnitt 5.2). Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit Nintedanib basierend auf dem CYP-Metabolismus wird daher als gering eingestuft.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und oralen hormonellen Kontrazeptiva hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Pharmakokinetik der oralen hormonellen Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und Bosentan hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nintedanib (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Nintedanib kann beim Menschen fetale Schäden verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev eine Schwangerschaft zu vermeiden und zu Beginn, während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Ofev sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden. Nintedanib hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol und Levonorgestrel (siehe Abschnitt 5.2). Die Wirksamkeit oraler hormoneller Kontrazeptiva kann bei Erbrechen und/oder Diarrhoe sowie anderen Zuständen mit beeinträchtigter Resorption vermindert sein. Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva einnehmen und bei denen solche Zustände auftreten, sollte geraten werden, eine andere sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ofev bei Schwangeren vor. Präklinische tierexperimentelle Studien haben jedoch für diesen Wirkstoff eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da Nintedanib auch beim Menschen fetale Schäden verursachen kann, darf es während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Vor der Behandlung mit Ofev muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, der während der Behandlung gegebenenfalls wiederholt wird.

Patientinnen sollten angewiesen werden, ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, falls sie während der Therapie mit Ofev schwanger werden.

Wenn die Patientin während der Behandlung mit Ofev schwanger wird, ist die Behandlung abzubrechen und die Patientin sollte über die potenzielle Gefahr für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Nintedanib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Präklinische Studien haben gezeigt, dass kleine Mengen von Nintedanib und seiner Metabolite ($\leq 0,5$ % der verabreichten Dosis) in die Milch von säugenden Ratten übergangen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ofev abgebrochen werden.

Fertilität

Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität bei Ratten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität bei einer systemischen Exposition, die mit der Exposition der maximal empfohlenen Humandosis (MRHD) von 150 mg zweimal täglich vergleichbar war (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ofev hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien und laut Daten, die nach Markteinführung berichtet wurden, waren die häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nintedanib berichteten Nebenwirkungen Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Gewichtsverlust und erhöhte Leberenzyme.

Für die Behandlung ausgewählter Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und ihrer Häufigkeit gemäß folgenden Kategorien: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Zusammenfassung der UAWs nach Häufigkeitskategorie

Häufigkeit			
Systemorganklasse preferred term	Idiopathische Lungenfibrose	Andere chronische progredient fibrosierende ILDs	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gewichtsverlust	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitverlust	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Dehydrierung	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Herzerkrankungen			
Myokardinfarkt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen			
Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertonie	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Aneurysmen und Arteriendissektionen	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Bauchschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erbrechen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Pankreatitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Kolitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen			
Arzneimittelbedingter Leberschaden	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Leberenzyme erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Aspartat- Aminotransferase (AST) erhöht	Häufig	Häufig	Häufig
Gamma- Glutamyltransferase (GGT) erhöht	Häufig	Häufig	Häufig
Hyperbilirubinämie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
alkalische Phosphatase (AP) im Blut erhöht	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Ausschlag	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Alopezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Gelegentlich
Proteinurie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diarrhoe

In klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) war Diarrhoe das am häufigsten berichtete gastrointestinale Ereignis. Bei den meisten Patienten war das Ereignis von leichter bis mittelschwerer Intensität. Mehr als zwei Drittel der Patienten, die Diarrhoe hatten, berichteten, dass diese während der ersten drei Behandlungsmonate erstmals aufgetreten war. Bei den meisten Patienten wurde sie mit Antidiarrhoika, Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung behandelt (siehe Abschnitt 4.4). Tabelle 2 enthält eine Übersicht über die berichteten Ereignisse von Diarrhoe in den klinischen Studien:

Tabelle 2: Diarrhoe in den klinischen Studien über 52 Wochen

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrhoe	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Schwere Diarrhoe	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarrhoe mit nachfolgender Dosisreduktion von Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarrhoe mit nachfolgendem Absetzen von Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Erhöhte Leberenzyme

In den INPULSIS-Studien wurden Leberenzym erhöhungen (siehe Abschnitt 4.4) bei 13,6 % der mit Ofev und 2,6 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der INBUILD-Studie wurden Leberenzym erhöhungen bei 22,6 % der mit Ofev und 5,7 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der SENSCIS-Studie wurden Leberenzym erhöhungen bei 13,2 % der mit Ofev und 3,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Erhöhungen der Leberenzyme waren reversibel und nicht mit einer klinisch manifesten Lebererkrankung assoziiert.

Weitere Informationen zu besonderen Patientengruppen, empfohlenen Maßnahmen und Dosisanpassungen bei Diarrhoe und Erhöhung der Leberenzyme finden Sie zusätzlich in Abschnitt 4.4 bzw. 4.2.

Blutungen

In klinischen Studien war der Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu Blutungen kam, bei mit Ofev behandelten Patienten geringfügig höher oder zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (in INPULSIS 10,3 % unter Ofev bzw. 7,8 % unter Placebo; in INBUILD 11,1 % unter Ofev bzw. 12,7 % unter Placebo; in SENSCIS 11,1 % unter Ofev bzw. 8,3 % unter Placebo). Nicht schwerwiegende Epistaxis stellte das am häufigsten berichtete Blutungsereignis dar. Schwerwiegende Blutungsereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen mit geringer Häufigkeit auf (in INPULSIS 1,3 % unter Ofev bzw. 1,4 % unter Placebo; in INBUILD 0,9 % unter Ofev bzw. 1,5 % unter Placebo; in SENSCIS 1,4 % unter Ofev bzw. 0,7 % unter Placebo).

Nach der Markteinführung berichtete Blutungsereignisse umfassen u. a. das gastrointestinale, respiratorische und zentralnervöse Organsystem, wobei gastrointestinale Blutungen am häufigsten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Proteinurie

In klinischen Studien war der Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu Proteinurie kam, niedrig und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (in INPULSIS 0,8 % unter Ofev bzw. 0,5 % unter Placebo; in INBUILD 1,5 % unter Ofev bzw. 1,8 % unter Placebo; in SENSCIS 1,0 % unter Ofev bzw. 0,0 % unter Placebo). Aus klinischen Studien liegen keine Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms vor.

Nach der Markteinführung wurden sehr wenige Fälle von nephrotischer Proteinurie mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion gemeldet. Die histologischen Befunde stimmten in Einzelfällen mit einer glomerulären Mikroangiopathie mit oder ohne Thrombenbildung überein. Nach Absetzen von Ofev waren die Symptome reversibel, wobei in einigen Fällen eine anhaltende Proteinurie beobachtet wurde.

Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome eines nephrotischen Syndroms entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot und keine spezifische Behandlung bei Überdosierung von Ofev. Zwei Patienten aus dem Onkologieprogramm erhielten bis zu acht Tage eine Überdosis von maximal 600 mg zweimal täglich. Die beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Nintedanib überein; dies waren erhöhte Leberenzyme und gastrointestinale Symptome. Beide Patienten erholten sich von diesen Nebenwirkungen. In den INPULSIS-Studien erhielt ein Patient versehentlich für insgesamt 21 Tage eine Dosis von 600 mg täglich. Im Zeitraum der fehlerhaften Dosierung trat ein nicht schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Nasopharyngitis) auf und klang wieder ab. Das Auftreten weiterer Ereignisse wurde nicht berichtet. Bei Überdosierung sollte die Behandlung abgesetzt und gegebenenfalls allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinaseinhibitoren, ATC-Code: L01EX09

Wirkmechanismus

Nintedanib ist ein niedermolekularer Tyrosinkinaseinhibitor, der insbesondere folgende Rezeptoren hemmt: von Blutplättchen abgeleiteter Wachstumsfaktor-Rezeptor (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) α und β , Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (*fibroblast growth factor receptor*, FGFR) 1-3 und VEGFR 1-3. Darüber hinaus hemmt Nintedanib die Kinasen Lck (*lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase*), Lyn (*tyrosine-protein kinase lyn*), Src (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase src*) und CSF1R (*colony stimulating factor 1 receptor*). Nintedanib bindet kompetitiv an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche dieser Kinasen und blockiert so die intrazellulären Signalwege, die erwiesenermaßen an der Pathogenese fibrotischer Gewebeveränderungen bei interstitiellen Lungenerkrankungen beteiligt sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Studien mit Humanzellen haben gezeigt, dass Nintedanib Abläufe hemmt, die vermutlich am Einsetzen der fibrotischen Pathogenese, der Freisetzung profibrotischer Mediatoren aus Monozyten im peripheren Blut und der Polarisierung von Makrophagen mittels alternativem Aktivierungsweg beteiligt sind. Es wurde gezeigt, dass Nintedanib grundlegende Abläufe der Organfibrose, die Proliferation und Migration von Fibroblasten, die Umwandlung zum aktiven Myofibroblasten sowie die Sekretion extrazellulärer Matrix hemmt. In tierexperimentellen Studien wurde in verschiedenen Modellen zur IPF, SSc/SSc-ILD, rheumatoiden Arthritis in Verbindung mit einer ILD (RA-ILD) und zu anderen Organfibrosen gezeigt, dass Nintedanib entzündungshemmende und in Lunge, Haut, Herz, Niere und Leber antifibrotische Wirkungen hat. Nintedanib wirkte darüber hinaus auch auf die Gefäße. Es reduzierte die Apoptose mikrovaskulärer Endothelzellen in der Dermis und verzögerte Gefäßveränderungen in der Lunge, indem es die Proliferation der glatten Muskelzellen in den Gefäßen verminderte, die Dicke der Gefäßwände in den Lungen reduzierte und den Anteil verschlossener Lungengefäße senkte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

Die klinische Wirksamkeit von Nintedanib wurde bei IPF-Patienten in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studien mit identischem Design (INPULSIS-1 [1199.32] und INPULSIS-2 [1199.34]) untersucht. Patienten mit einem FVC-Ausgangswert < 50 % des Sollwerts oder einem Ausgangswert < 30 % des Sollwerts der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO, bezüglich Hämoglobin korrigiert) wurden von den Studien ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 einer 52-wöchigen Behandlung mit Ofev 150 mg zweimal täglich oder Placebo randomisiert zugeordnet.

Der primäre Endpunkt war die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Veränderung des *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen sowie die Zeit bis zur ersten akuten IPF-Exazerbation.

Jährliche Rate der FVC-Abnahme

Die jährliche Rate der FVC-Abnahme (in ml) war bei den Patienten, die mit Nintedanib behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten, signifikant reduziert. Der Behandlungseffekt war in beiden Studien konsistent. Individuelle und gepoolte Ergebnisse der Studien sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Jährliche Rate der FVC-Abnahme (ml) in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl der Patienten	204	309	219	329	423	638
Abnahmerate ¹ (SE) über 52 Wochen	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Vergleich vs. Placebo						
Unterschied ¹		125,3		93,7		109,9
95 %-KI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-Wert		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

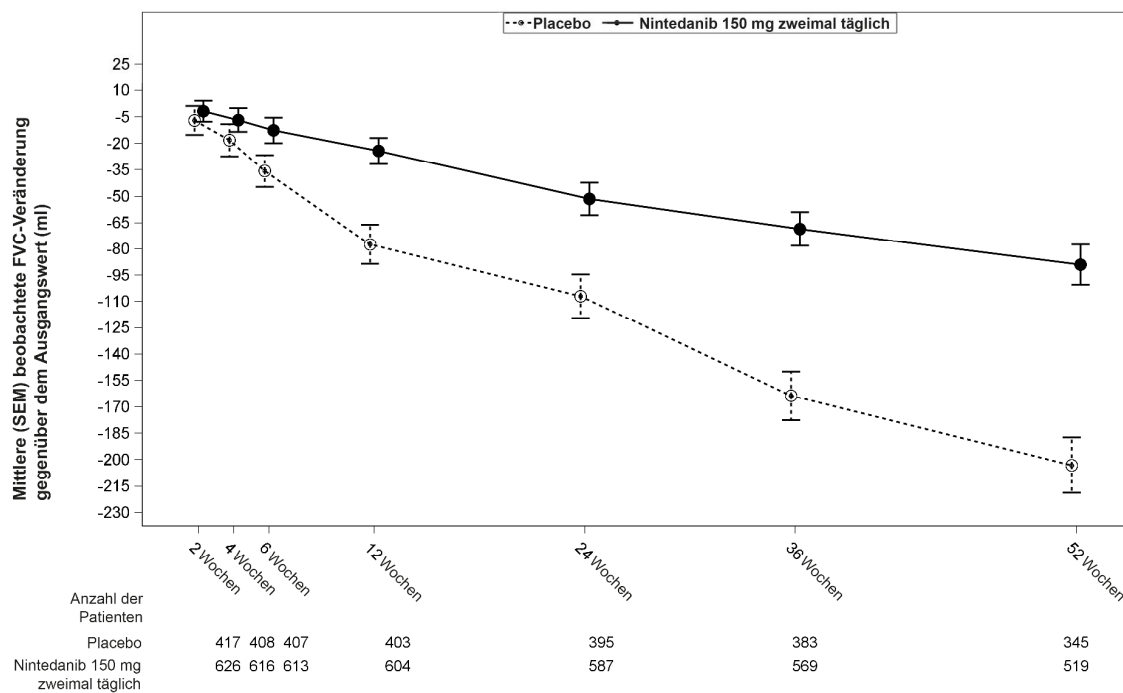
¹ Schätzwert, basierend auf einem Regressionsmodell mit Zufallskoeffizient.

KI: Konfidenzintervall

In einer Sensitivitätsanalyse, die davon ausging, dass bei Patienten mit fehlenden Daten in Woche 52 die FVC-Abnahme nach dem letzten beobachteten Wert die gleiche wäre wie bei allen Patienten unter Placebo, betrug der adjustierte Unterschied in der jährlichen Rate der Abnahme zwischen Nintedanib und Placebo 113,9 ml/Jahr (95 %-KI 69,2; 158,5) in INPULSIS-1 und 83,3 ml/Jahr (95 %-KI 37,6; 129,0) in INPULSIS-2.

Abbildung 1 illustriert den zeitlichen Verlauf der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert für beide Behandlungsgruppen, auf Grundlage der gepoolten Analyse der Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2.

Abbildung 1: Mittlere (SEM) beobachtete FVC-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (ml) im Zeitverlauf, Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt



FVC-Responder-Analyse

In beiden INPULSIS-Studien war der Anteil der FVC-Responder, definiert als Patienten mit einer absoluten FVC-Abnahme von maximal 5 % des Sollwerts (einem Schwellenwert für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei IPF), in der Nintedanib-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe. Ähnliche Ergebnisse wurden in Analysen mit einem konservativen Schwellenwert von 10 % beobachtet. Individuelle und gepoolte Ergebnisse der Studien sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Anteil der FVC-Responder nach 52 Wochen in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl der Patienten	204	309	219	329	423	638
5 % Schwellenwert						
Anzahl (%) der FVC-Responder ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Vergleich vs. Placebo						
Odds Ratio		1,85		1,79		1,84
95 %-KI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-Wert ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % Schwellenwert						
Anzahl (%) der FVC-Responder ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Vergleich vs. Placebo						
Odds Ratio		1,91		1,29		1,58
95 %-KI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-Wert ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Responder sind Patienten mit absoluter FVC-Abnahme von maximal 5 % oder 10 % des Sollwerts, je nach Schwellenwert und mit einer FVC-Bestimmung nach 52 Wochen.

² Basierend auf einer logistischen Regression.

Zeit bis zur Progression (≥ 10 % absolute Abnahme des FVC-Sollwerts oder Tod)

In beiden INPULSIS-Studien war das Progressionsrisiko bei den mit Nintedanib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant reduziert. In der gepoolten Analyse betrug die HR 0,60, was einer Reduktion des Progressionsrisikos um 40 % bei den mit Nintedanib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo entspricht.

Tabelle 5: Häufigkeit von Patienten mit absoluter FVC-Abnahme ≥ 10 % des Sollwerts oder Tod im Verlauf von 52 Wochen und Zeit bis zur Progression in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl Patienten unter Risiko	204	309	219	329	423	638
Patienten mit Ereignissen, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Vergleich vs. Placebo ¹						
p-Wert ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard Ratio ³		0,53		0,67		0,60
95 %-KI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Basierend auf Daten bis Tag 372 (52 Wochen + Spanne von 7 Tagen).

² Basierend auf einem Log-Rank-Test.

³ Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell.

Änderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen

In der gepoolten Analyse der INPULSIS-Studien lag der SGRQ-Ausgangswert in der Nintedanib-Gruppe bei 39,51 und in der Placebogruppe bei 39,58. Die geschätzte mittlere Änderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 52 war in der Nintedanib-Gruppe geringer (3,53) als in der Placebogruppe (4,96), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen -1,43 betrug (95 %-KI: -3,09; 0,23; p = 0,0923). Insgesamt war die Wirkung von Nintedanib auf die mit dem SGRQ-Gesamtscore beurteilte gesundheitsbezogene Lebensqualität moderat, was auf eine gegenüber Placebo geringere Verschlechterung hindeutet.

Zeit bis zur ersten akuten IPF-Exazerbation

In der gepoolten Analyse der INPULSIS-Studien wurde bei Patienten unter Nintedanib ein im Vergleich zu Placebo numerisch geringeres Risiko für eine erste akute Exazerbation beobachtet. Individuelle und gepoolte Ergebnisse der Studien sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Häufigkeit von Patienten mit akuten IPF-Exazerbationen im Verlauf von 52 Wochen und Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation, basierend auf vom Prüfarzt berichteten Ereignissen in den Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl Patienten unter Risiko	204	309	219	329	423	638
Patienten mit Ereignissen, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Vergleich vs. Placebo ¹						
p-Wert ²		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard Ratio ³		1,15		0,38		0,64
95 %-KI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Basierend auf Daten bis Tag 372 (52 Wochen + Spanne von 7 Tagen).

² Basierend auf einem Log-Rank-Test.

³ Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell.

In einer präspezifizierten Sensitivitätsanalyse war der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einer adjudizierten Exazerbation innerhalb von 52 Wochen in der Nintedanib-Gruppe geringer (1,9 % der Patienten) als in der Placebogruppe (5,7 % der Patienten). Die gepoolte Analyse der Zeit bis zur ersten adjudizierten Exazerbation ergab eine Hazard Ratio (HR) von 0,32 (95 %-KI 0,16; 0,65; p = 0,0010).

Überlebensanalyse

In der präspezifizierten gepoolten Analyse der Überlebensdaten der INPULSIS-Studien war die Gesamtmortalität im Verlauf von 52 Wochen in der Nintedanib-Gruppe geringer (5,5 %) als in der Placebogruppe (7,8 %). Die Analyse der Zeit bis zum Tod ergab eine HR von 0,70 (95 %-KI 0,43; 1,12; p = 0,1399). Die Ergebnisse aller Überlebensendpunkte (z. B. Mortalität während der Behandlung, respiratorisch bedingte Mortalität) zeigten einen konsistenten numerischen Unterschied zugunsten von Nintedanib.

Tabelle 7: Gesamtmortalität im Verlauf von 52 Wochen in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl Patienten unter Risiko	204	309	219	329	423	638
Patienten mit Ereignissen, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Vergleich vs. Placebo ¹						
p-Wert ²		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard Ratio ³		0,63		0,74		0,70
95 %-KI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Basierend auf Daten bis Tag 372 (52 Wochen + Spanne von 7 Tagen).

² Basierend auf einem Log-Rank-Test.

³ Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell.

Langzeitbehandlung mit Ofev bei Patienten mit IPF (INPULSIS-ON)

Eine unverblindete Verlängerungsstudie zu Ofev umfasste 734 Patienten mit IPF. Patienten, die den 52-wöchigen Behandlungszeitraum einer INPULSIS-Studie abgeschlossen hatten, erhielten im Rahmen der Verlängerungsstudie INPULSIS-ON unverblindet Ofev. Die mediane Expositionsdauer der Patienten, die im Rahmen der INPULSIS-Studien und in der Verlängerungsstudie (INPULSIS-ON) mit Ofev behandelt wurden, betrug 44,7 Monate (Bereich 11,9–68,3). Die exploratorischen Wirksamkeitseindpunkte umfassten die jährliche Rate der FVC-Abnahme über 192 Wochen. Diese betrug bei allen behandelten Patienten -135,1 (5,8) ml/Jahr und stimmte mit der jährlichen Rate der FVC-Abnahme, die im Rahmen der INPULSIS-Phase III-Studien bei den mit Ofev behandelten Patienten ermittelt wurde, überein (-113,6 ml/Jahr). Das Profil der unerwünschten Ereignisse, die in INPULSIS-ON unter Ofev beobachtet wurden, entsprach dem in den INPULSIS-Phase III-Studien.

Patienten mit IPF und fortgeschrittener Lungenfunktionseinschränkung (INSTAGE)

INSTAGE war eine multizentrische, multinationale, prospektive, randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenstudie über 24 Wochen bei Patienten mit IPF und fortgeschrittener Lungenfunktionseinschränkung ($\text{DLCO} \leq 35\%$ des Sollwerts). 136 Patienten erhielten Ofev als Monotherapie. Das Ergebnis für den primären Endpunkt zeigte eine Reduktion des SGRQ-Gesamtscores um -0,77 Einheiten in Woche 12, berechnet als die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Ein *Post hoc*-Vergleich ergab, dass die Abnahme der FVC bei diesen Patienten mit der Abnahme der FVC bei Patienten mit weniger weit fortgeschrittener Erkrankung, die in den INPULSIS-Studien der Phase III mit Ofev behandelt wurden, übereinstimmte. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Ofev bei Patienten mit IPF und fortgeschrittener Lungenfunktionseinschränkung stimmte mit dem in den INPULSIS-Studien der Phase III beobachteten Profil überein.

Weitere Daten aus der Phase IV-Studie INJOURNEY mit zweimal täglicher Gabe von 150 mg Ofev und zusätzlich Pirfenidon

Die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon wurde in einer exploratorischen, unverblindeten, randomisierten Studie zur zweimal täglichen Gabe von 150 mg Nintedanib und zusätzlich Pirfenidon (Titration auf 801 mg dreimal täglich) im Vergleich zur alleinigen Gabe von 150 mg Nintedanib zweimal täglich bei 105 randomisierten Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen von Studienbeginn bis Woche 12. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten häufig auf, was mit dem belegten Sicherheitsprofil für jede der Substanzen übereinstimmt. Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei Patienten nach Behandlung mit Pirfenidon zusätzlich zu Nintedanib versus Nintedanib allein gemeldet wurden.

Die mittleren (SE) absoluten Veränderungen der FVC zwischen Studienbeginn und Woche 12 betrugen -13,3 (17,4) ml bei den mit Nintedanib plus Pirfenidon behandelten Patienten (n = 48) im Vergleich zu -40,9 (31,4) ml bei Patienten, die nur Nintedanib erhielten (n = 44).

Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs)

Die klinische Wirksamkeit von Ofev wurde bei Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden ILDs in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase III-Studie (INBUILD) untersucht. Patienten mit IPF waren ausgeschlossen. Patienten mit klinisch diagnostizierter chronischer fibrosierender ILD wurden ausgewählt, wenn ihre HRCT-Aufnahme bedeutsame Fibrose (mehr als 10 % fibrotische Merkmale) ergab und sie klinische Anzeichen für eine Progression zeigten (definiert als FVC-Abnahme $\geq 10\%$, FVC-Abnahme $\geq 5\%$ und $< 10\%$ mit Verschlechterung der Symptomatik oder des Bildgebungsbefunds oder aber Verschlechterung der Symptomatik und des Bildgebungsbefunds, alle in den 24 Monaten oder einem kürzeren Zeitraum vor dem Screening). Die Patienten mussten eine FVC größer oder gleich 45 % des Sollwerts und eine DLCO von 30 % bis unter 80 % des Sollwerts aufweisen. Bei den Patienten musste außerdem trotz einer Behandlung, die für die einschlägige ILD des Patienten als in der klinischen Praxis angemessen beurteilt wurde, eine Krankheitsprogression vorliegen.

Insgesamt 663 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer mindestens 52-wöchigen Behandlung mit Ofev 150 mg zweimal täglich oder entsprechendem Placebo randomisiert zugeordnet. Die mediane Exposition gegenüber Ofev über die gesamte Studie betrug 17,4 Monate und die mittlere Exposition gegenüber Ofev über die gesamte Studie 15,6 Monate. Die Randomisierung war nach der durch zentrale Auswerter beurteilten fibrösen Struktur im hochauflösenden Computertomogramm (HRCT) stratifiziert. Danach wurden 412 Patienten mit UIP(*usual interstitial pneumonia*)-ähnlicher fibröser Struktur im HRCT und 251 Patienten mit anderen fibrösen Strukturen im HRCT randomisiert. Für die Analysen in dieser Studie wurden zwei primäre Populationen festgelegt: alle Patienten (die Gesamtpopulation) sowie Patienten mit UIP-ähnlicher fibröser Struktur im HRCT. Patienten mit anderen fibrösen Strukturen im HRCT stellten die „komplementäre“ Population dar.

Der primäre Endpunkt war die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC, in ml) über 52 Wochen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die absolute Veränderung des *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* (K-BILD)-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen, die Zeit bis zur ersten akuten ILD-Exazerbation oder bis zum Tod über 52 Wochen sowie die Zeit bis zum Tod über 52 Wochen.

Die Patienten hatten ein mittleres (Standardabweichung [SD; Min-Max]) Alter von 65,8 (9,8; 27 – 87) Jahren und einen mittleren FVC-Sollwert von 69,0 % (15,6; 42 – 137). Die zugrundeliegenden klinischen ILD-Diagnosen in den in der Studie dargestellten Gruppen waren Überempfindlichkeitspneumonitis (26,1 %), autoimmune ILDs (25,6 %), idiopathische unspezifische interstitielle Pneumonie (18,9 %), nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie (17,2 %) und andere ILDs (12,2 %).

Die INBUILD-Studie war weder dafür konzipiert noch darauf ausgelegt, Evidenzdaten für einen Nutzen von Nintedanib in spezifischen diagnostischen Subgruppen zu liefern. Einheitliche Wirkungen wurden in nach ILD-Diagnosen eingeteilten Subgruppen nachgewiesen. Die Erfahrungen mit Nintedanib bei sehr seltenen progredient fibrosierenden ILDs sind begrenzt.

Jährliche Rate der FVC-Abnahme

Die jährliche Rate der FVC-Abnahme (in ml) über 52 Wochen war bei Patienten unter Ofev im Vergleich zu Patienten unter Placebo um 107,0 ml signifikant reduziert (Tabelle 8), was einem relativen Behandlungseffekt von 57,0 % entspricht.

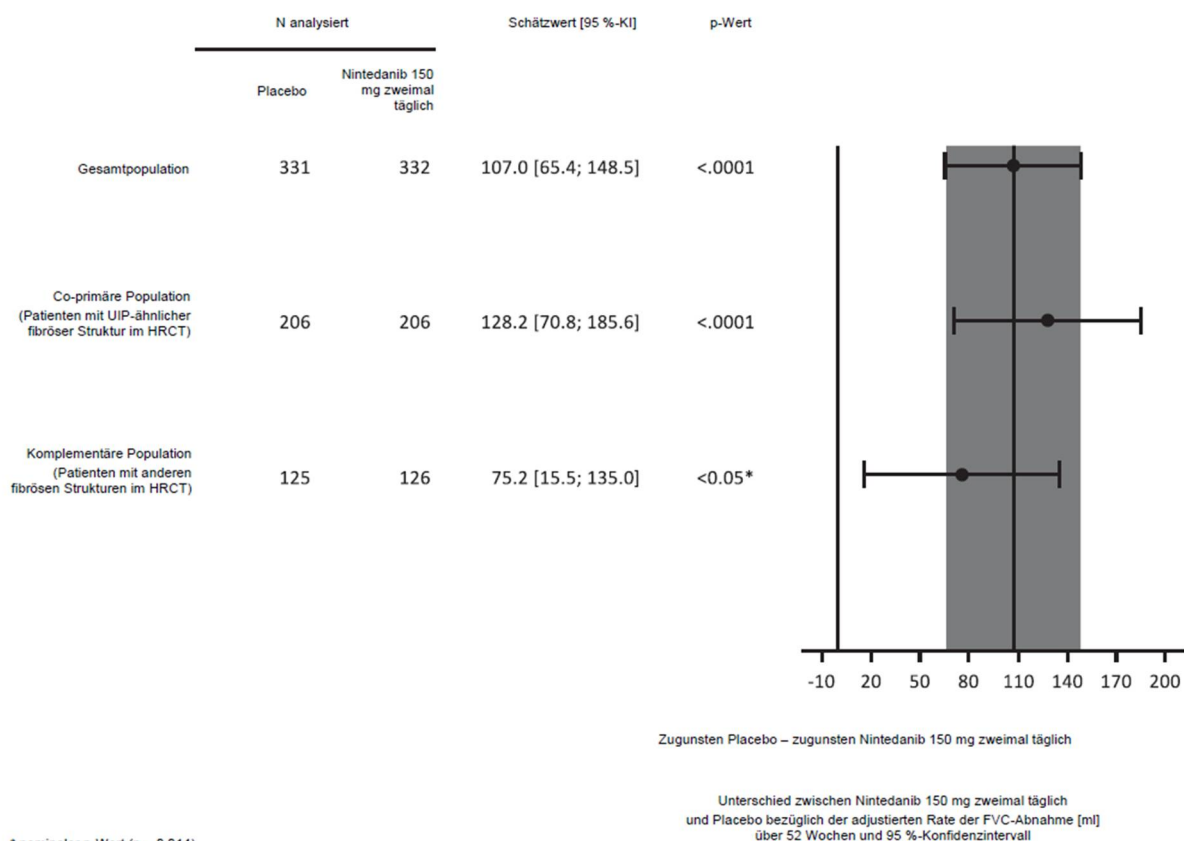
Tabelle 8: Jährliche Rate der FVC-Abnahme (ml) über 52 Wochen

	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl der analysierten Patienten	331	332
Abnahmerate ¹ (SE) über 52 Wochen	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Vergleich vs. Placebo		
Unterschied ¹		107,0
95 %-KI		(65,4; 148,5)
p-Wert		< 0,0001

¹ Basierend auf einem Regressionsmodell mit Zufallskoeffizient mit festen kategorischen Effekten für Behandlung, HRCT-Struktur, festen kontinuierlichen Zeiteffekten, FVC-Ausgangswert [ml] und unter Berücksichtigung von zeitbezogenen Behandlungseffekten und zeitbezogenen Ausgangeffekten

Vergleichbare Ergebnisse wurden in der co-primären Population von Patienten mit UIP-ähnlicher fibröser Struktur im HRCT beobachtet. Der Behandlungseffekt war in der komplementären Population von Patienten mit anderen fibrösen Strukturen im HRCT konsistent (p-Wert für den Effekt 0,2268) (Abbildung 2).

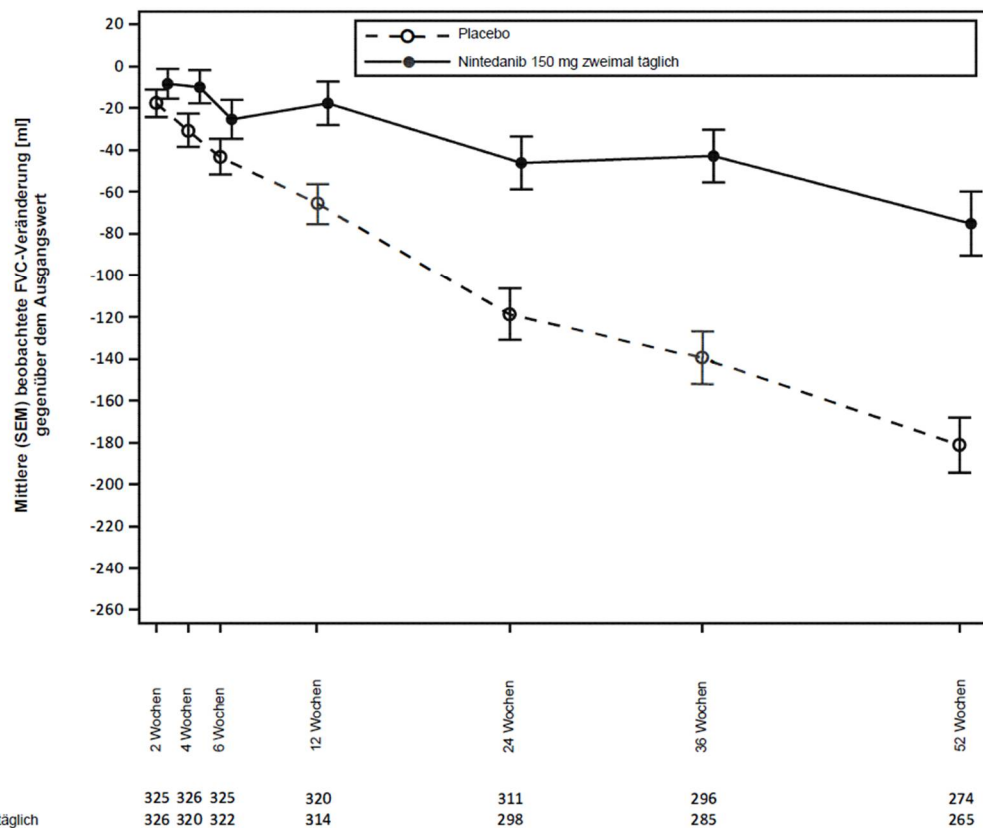
Abbildung 2 Forest-Plot der jährlichen Rate der FVC-Abnahme (ml) über 52 Wochen in den Patientenpopulationen



Die Ergebnisse der Wirkung von Ofev hinsichtlich der Reduzierung der Rate der jährlichen FVC-Abnahme wurden in allen präspezifizierten Sensitivitätsanalysen bestätigt, und die Ergebnisse in den präspezifizierten Wirksamkeits-Subgruppen nach Geschlecht, Altersgruppe, ethnischer Zugehörigkeit, FVC-Ausgangswert in Prozent des Sollwerts und ursprünglich zugrundeliegender klinischer ILD-Diagnose in den Behandlungsgruppen waren konsistent.

Abbildung 3 illustriert den zeitlichen Verlauf der FVC-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die Behandlungsgruppen.

Abbildung 3 Mittlere (SEM) beobachtete FVC-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (ml) über 52 Wochen



Darüber hinaus wurden positive Wirkungen von Ofev auf den adjustierten Mittelwert der absoluten Veränderung des FVC-Sollwerts in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des FVC-Sollwerts bis Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert war in der Nintedanib-Gruppe niedriger (-2,62 %) als in der Placebogruppe (-5,86 %). Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 3,24 (95 %-KI: 2,09; 4,40; nominaler p-Wert < 0,0001).

FVC-Responder-Analyse

Der Anteil der FVC-Responder, definiert als Patienten mit einer relativen FVC-Abnahme von maximal 5 % des Sollwerts, war in der Ofev-Gruppe höher als in der Placebogruppe. Ähnliche Ergebnisse wurden in Analysen mit einem Schwellenwert von 10 % beobachtet (Tabelle 9).

Tabelle 9: Anteil der FVC-Responder nach 52 Wochen in der INBUILD-Studie

	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl der analysierten Patienten	331	332
5 % Schwellenwert		
Anzahl (%) der FVC-Responder ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Vergleich vs. Placebo		
Odds Ratio ²		2,01
95 %-KI		(1,46; 2,76)
Nominaler p-Wert		< 0,0001
10 % Schwellenwert		
Anzahl (%) der FVC-Responder ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Vergleich vs. Placebo		
Odds Ratio ²		1,42
95 %-KI		(1,04; 1,94)
Nominaler p-Wert		0,0268

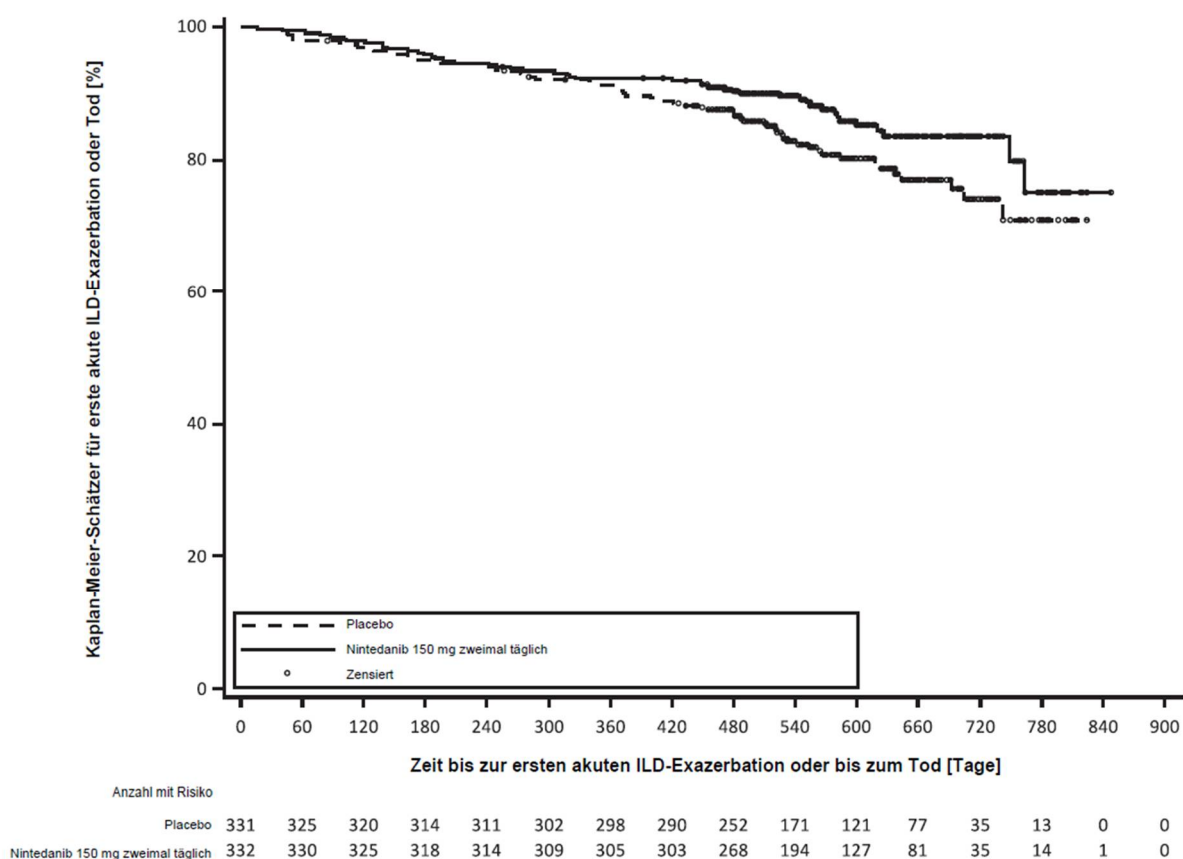
¹ Responder sind Patienten mit relativer FVC-Abnahme von maximal 5 % oder 10 % des Sollwerts, je nach Schwellenwert und mit einer FVC-Bestimmung nach 52 Wochen (Patienten mit fehlenden Daten in Woche 52 wurden als Non-Responder eingestuft).

² Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit dem FVC-Ausgangswert [% des Sollwerts] als kontinuierlicher Kovariate und der HRCT-Struktur als binärer Kovariate.

Zeit bis zur ersten akuten ILD-Exazerbation oder bis zum Tod

Über die gesamte Studie betrug der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis einer ersten akuten ILD-Exazerbation oder Tod in der Ofev-Gruppe 13,9 % und in der Placebogruppe 19,6 %. Die HR betrug 0,67 (95 %-KI: 0,46; 0,98; nominaler p-Wert = 0,0387), was auf eine Senkung des Risikos für eine erste akute ILD-Exazerbation oder Tod von 33 % bei Patienten unter Ofev verglichen mit Patienten unter Placebo hindeutet (Abbildung 4).

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten akuten ILD-Exazerbation oder bis zum Tod über die gesamte Studie



Überlebensanalyse

Das Sterberisiko war in der Ofev-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe. Die HR betrug 0,78 (95 %-KI: 0,50; 1,21; nominaler p-Wert = 0,2594), was eine Senkung des Sterberisikos bei Patienten unter Ofev um 22 % verglichen mit Patienten unter Placebo erkennen ließ.

Zeit bis zur Progression (≥ 10 % absolute Abnahme des FVC-Sollwerts) oder bis zum Tod

In der INBUILD-Studie war das Progressionsrisiko (≥ 10 % absolute Abnahme des FVC-Sollwerts) bzw. Sterberisiko bei den mit Ofev behandelten Patienten reduziert. Der Anteil der Patienten mit einem Ereignis betrug in der Ofev-Gruppe 40,4 % und in der Placebogruppe 54,7 %. Die HR betrug 0,66 (95 %-KI: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), was auf eine Senkung des Progressionsrisikos (≥ 10 % absolute Abnahme des FVC-Sollwerts) bzw. Sterberisikos um 34 % bei den mit Ofev behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten unter Placebo hindeutet.

Lebensqualität

Die adjustierte mittlere Veränderung des K-BILD-Gesamtscores in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert betrug -0,79 Einheiten in der Placebogruppe und 0,55 in der Ofev-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 1,34 (95 %-KI: -0,31; 2,98; nominaler p-Wert = 0,1115).

Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des L-PF (*Living with pulmonary fibrosis*)-Symptomscores für den Bereich Dyspnoe in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Ofev-Gruppe 4,28 verglichen mit 7,81 in der Placebogruppe. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Gruppen lag bei -3,53 zugunsten von Ofev (95 %-KI: -6,14; -0,92; nominaler p-Wert = 0,0081). Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des L-PF-Symptomscores für den Bereich Husten in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Ofev-Gruppe -1,84 verglichen mit 4,25 in der Placebogruppe. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Gruppen lag bei -6,09 zugunsten von Ofev (95 %-KI: -9,65; -2,53; nominaler p-Wert = 0,0008).

Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Die klinische Wirksamkeit von Ofev wurde bei Patienten mit SSc-ILD in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase III-Studie (SENSCIS) untersucht. Bei den Patienten wurde gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology/der European League Against Rheumatism für SSc von 2013 und einer in den vorangegangenen 12 Monaten angefertigten hochauflösenden Computertomografie(HRCT)-Aufnahme des Thorax eine SSc-ILD diagnostiziert. Insgesamt wurden 580 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 einer mindestens 52-wöchigen Behandlung mit Ofev 150 mg zweimal täglich oder einem entsprechenden Placebo randomisiert zugeordnet. 576 dieser Patienten wurden behandelt. Die Randomisierung war nach dem Status der Antikörper gegen Topoisomerasen (ATA) stratifiziert. Einzelne Patienten erhielten bis zu 100 Wochen lang die verblindete Prüfmedikation (mediane Ofev-Exposition 15,4 Monate; mittlere Ofev-Exposition 14,5 Monate).

Der primäre Endpunkt war die jährliche Abnahme der FVC über 52 Wochen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die absolute Veränderung des modifizierten *Rodnan-Skin-Scores* (mRSS) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen sowie die absolute Veränderung im Gesamtscore des *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen.

75,2 % der Patienten in der Gesamtpopulation waren weiblich. Das mittlere (Standardabweichung [SD]; Min.-Max.) Alter betrug 54,0 (12,2; 20-79) Jahre. Insgesamt 51,9 % der Patienten wiesen eine diffuse kutane systemische Sklerose (SSc) und 48,1 % eine limitiert-kutane SSc auf. Die mittlere (SD) Zeit seit dem ersten Auftreten eines Non-Raynaud-Symptoms betrug 3,49 (1,7) Jahre. 49,0 % der Patienten erhielten zu Studienbeginn eine stabile Therapie mit Mycophenolat (46,5 % Mycophenolat-Mofetil, 1,9 % Mycophenolat-Natrium, 0,5 % Mycophenolsäure). Das Sicherheitsprofil war bei Patienten mit oder ohne Mycophenolat zu Studienbeginn vergleichbar.

Jährliche Rate der FVC-Abnahme

Die jährliche Rate der FVC-Abnahme (in ml) über 52 Wochen war bei den Patienten, die Ofev erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten, um 41,0 ml signifikant reduziert (Tabelle 10), was einem relativen Behandlungseffekt von 43,8 % entspricht.

Tabelle 10: Jährliche Rate der FVC-Abnahme (ml) über 52 Wochen

	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl analysierter Patienten	288	287
Abnahmerate ¹ (SE) über 52 Wochen	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Vergleich vs. Placebo		
Unterschied ¹		41,0
95 %-KI		(2,9, 79,0)
p-Wert		< 0,05

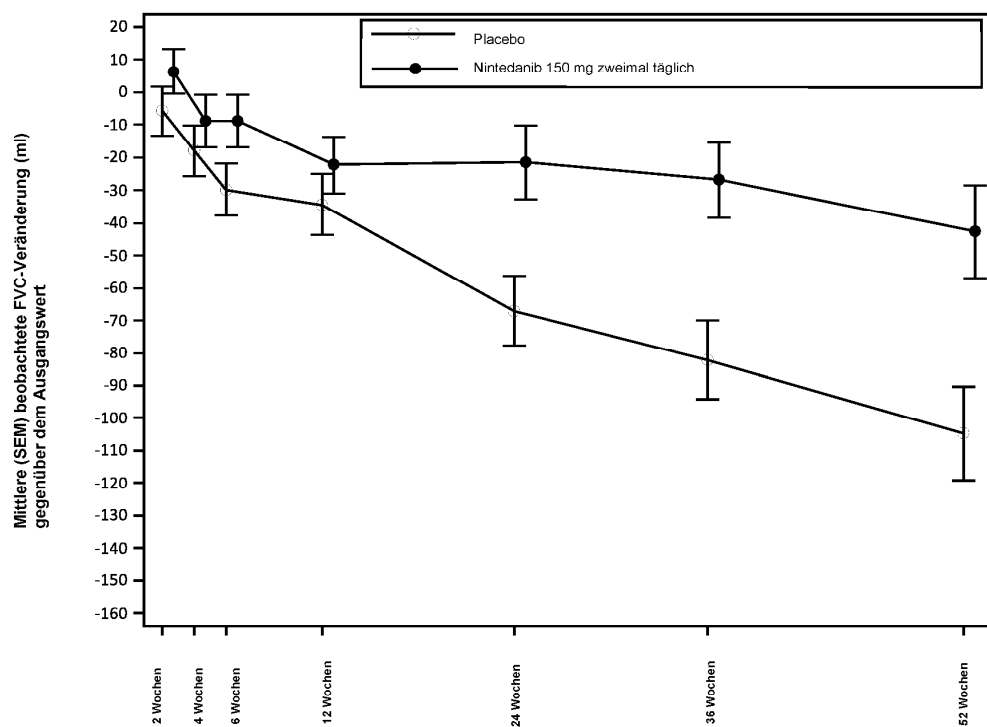
¹ Basierend auf einer Mehrebenenanalyse mit festen kategorischen Effekten für Behandlung, ATA-Status, Geschlecht, feste kontinuierliche Zeiteffekte, FVC-Ausgangswert (ml), Alter, Körpergröße und unter Berücksichtigung von zeitbezogenen Behandlungseffekten und zeitbezogenen Ausgangseffekten. Patientenspezifische Schnittpunkte und Zeiten wurden mit Zufallseffekten berücksichtigt. Messfehler innerhalb eines Patienten wurden mithilfe einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix modelliert. Die Variabilität zwischen den Patienten wurde mithilfe einer Varianz-Kovarianz-Matrix mit Varianzkomponenten modelliert.

Die Wirkung von Ofev in Bezug auf die Reduktion der jährlichen Rate der FVC-Abnahme war in allen präspezifizierten Sensitivitätsanalysen ähnlich und in den präspezifizierten Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Anwendung von Mycophenolat) wurde keine Heterogenität festgestellt.

Außerdem wurden ähnliche Effekte auf andere Lungenfunktionsendpunkte beobachtet, z. B. die absolute Veränderung der FVC in ml gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen (Abbildung 5 und Tabelle 11) und die Rate der FVC-Abnahme in % des Sollwerts über 52 Wochen (Tabelle 12), welche die Wirkungen von Ofev auf die Verlangsamung der Progression der SSc-ILD ebenfalls untermauern. Darüber hinaus wiesen weniger Patienten in der Ofev-Gruppe eine absolute FVC-Abnahme um > 5 % des Sollwerts auf (20,6 % in der Ofev-Gruppe und 28,5 % in der Placebogruppe; OR = 0,65, p = 0,0287). Die relative FVC-Abnahme in ml um > 10 % war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (16,7 % in der Ofev-Gruppe und 18,1 % in der Placebo-Gruppe; OR = 0,91, p = 0,6842). In diesen Analysen wurden fehlende FVC-Werte nach 52 Wochen mit dem schlechtesten Wert des Patienten während der Behandlung ersetzt.

Eine exploratorische Analyse von Daten über bis zu 100 Wochen (maximale Behandlungsdauer in SENSICIS) deutete darauf hin, dass die behandlungsbedingte Wirkung von Ofev in Bezug auf eine Verlangsamung der Progression der SSc-ILD über 52 Wochen hinaus anhält.

Abbildung 5: Mittlere (SEM) beobachtete FVC-Veränderung (ml) gegenüber dem Ausgangswert über 52 Wochen



Anzahl der Patienten	2 Wochen	4 Wochen	6 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	36 Wochen	52 Wochen
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 mg zweimal täglich	283	281	273	278	265	262	241

Tabelle 11: Absolute FVC-Veränderung (ml) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen

	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl analysierter Patienten	288	288
Mittlerer Ausgangswert (SD)	2.541,0 (815,5)	2.458,5 (735,9)
Mittlere ¹ (SE) Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Vergleich vs. Placebo		
Mittelwert ¹		46,4
95 %-KI		(8,1; 84,7)
p-Wert		< 0,05

¹ Basierend auf einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen mit festen kategorischen Effekten für ATA-Status, Visite, visitenbezogene Behandlungseffekte, visitenbezogene Effekte auf die Ausgangswerte, Alter, Geschlecht und Körpergröße. Visite war die wiederholte Messung. Messfehler innerhalb eines Patienten wurden mithilfe einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix modelliert. Der adjustierte Mittelwert beruhte auf sämtlichen mit dem Modell analysierten Patienten (nicht nur den Patienten mit Ausgangswert und Messung in Woche 52).

Tabelle 12: Jährliche Rate der FVC-Abnahme (% des Sollwerts) über 52 Wochen

	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl analysierter Patienten	288	287
Abnahmerate ¹ (SE) über 52 Wochen	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Vergleich vs. Placebo		
Unterschied ¹		1,15
95 %-KI		(0,09; 2,21)
p-Wert		< 0,05

¹ Basierend auf einer Mehrebenenanalyse mit festen kategorischen Effekten für Behandlung, ATA-Status, feste kontinuierliche Zeiteffekte, FVC-Ausgangswert (% des Sollwerts) und unter Berücksichtigung von zeitbezogenen Behandlungseffekten und zeitbezogenen Ausgangseffekten. Patientenspezifische Schnittpunkte und Zeiten wurden mit Zufallseffekten berücksichtigt. Messfehler innerhalb eines Patienten wurden mithilfe einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix modelliert. Die Variabilität zwischen den Patienten wurde mithilfe einer Varianz-Kovarianz-Matrix mit Varianzkomponenten modelliert.

Änderung des modifizierten Rodnan-Skin-Scores (mRSS) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen

Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des mRSS gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen war zwischen der Ofev-Gruppe (-2,17 [95 %-KI -2,69; -1,65]) und der Placebogruppe (-1,96 [95 %-KI -2,48; -1,45]) vergleichbar. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug -0,21 (95%-KI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Änderung des Gesamtscores im St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen

Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen war zwischen der Ofev-Gruppe (0,81 [95 %-KI -0,92; 2,55]) und der Placebogruppe (-0,88 [95 %-KI -2,58; 0,82]) vergleichbar. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 1,69 (95 %-KI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Überlebensanalyse

Die Mortalität im Verlauf der gesamten Studie war zwischen der Ofev-Gruppe (n = 10; 3,5 %) und der Placebogruppe (n = 9; 3,1 %) vergleichbar. Die Analyse der Zeit bis zum Tod im Verlauf der gesamten Studie ergab eine HR von 1,16 (95 %-KI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

QT-Intervall

In einer entsprechenden Studie an Patienten mit Nierenzellkarzinom wurden QT-/QTc-Messungen aufgezeichnet, die zeigten, dass eine orale Einzeldosis von 200 mg Nintedanib und orale Mehrfachdosierung von 200 mg Nintedanib zweimal täglich über 15 Tage das QTcF-Intervall nicht verlängerten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ofev eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei IPF gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nintedanib erreichte maximale Plasmakonzentrationen ca. 2-4 Std. nach oraler Gabe als Weichgelatine kapsel nach Nahrungsaufnahme (Bereich 0,5-8 Std.). Die absolute Bioverfügbarkeit einer 100 mg-Dosis betrug bei Probanden 4,69 % (90 %-KI: 3,615-6,078). Resorption und Bioverfügbarkeit werden durch Transportereffekte und einen erheblichen First-Pass-Effekt verringert. Eine Dosisproportionalität wurde durch Erhöhung der Nintedanib-Exposition nachgewiesen (Dosisbereich 50-450 mg einmal täglich und 150-300 mg zweimal täglich). Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden spätestens nach einwöchiger Einnahme erreicht.

Nach Nahrungsaufnahme war die Nintedanib-Exposition im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand um etwa 20 % erhöht (KI: 95,3-152,5 %), die Resorption war verzögert (mediane t_{max} nüchtern: 2,00 Std.; nicht nüchtern: 3,98 Std.).

Verteilung

Nintedanib folgt mindestens einer zweiphasigen Dispositions kinetik. Nach intravenöser Infusion wurde ein hohes Verteilungsvolumen (V_{ss} : 1.050 l, 45,0 % gKV) beobachtet.

Die *In-vitro*-Proteinbindung von Nintedanib in menschlichem Plasma war mit einem gebundenen Anteil von 97,8 % hoch. Serumalbumin wird als das Hauptbindungsprotein betrachtet. Nintedanib wird vorzugsweise in Plasma verteilt, mit einem Blut-zu-Plasma-Verhältnis von 0,869.

Biotransformation

Die vorherrschende Stoffwechselreaktion für Nintedanib ist die hydrolytische Spaltung durch Esterasen, die den freien Säureanteil BIBF 1202 ergibt. BIBF 1202 wird anschließend durch Glucuronidierung mittels Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT)-Enzymen (UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 und UGT 1A10) in BIBF-1202-Glucuronid überführt.

Die Biotransformation von Nintedanib erfolgte nur in geringem Umfang über CYP-Stoffwechselwege, wobei CYP 3A4 das überwiegend beteiligte Enzym war. Der CYP-abhängige Hauptmetabolit konnte in der ADME-Studie am Menschen im Plasma nicht nachgewiesen werden. *In vitro* machte der CYP-abhängige Stoffwechsel etwa 5 % im Vergleich zu etwa 25 % Esterspaltung aus. Nintedanib, BIBF 1202 und BIBF-1202-Glucuronid bewirkten in präklinischen Studien auch keine Hemmung oder Induktion von CYP-Enzymen. Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Nintedanib und CYP-Substraten, CYP-Inhibitoren oder CYP-Induktoren sind daher nicht zu erwarten.

Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance nach intravenöser Infusion war hoch (CL: 1.390 ml/min, 28,8 % gKV). Die renale Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs innerhalb von 48 Std. nach oraler Gabe betrug etwa 0,05 % der Dosis (31,5 % gKV) und nach intravenöser Verabreichung etwa 1,4 % der Dosis

(24,2 % gKV); die renale Clearance betrug 20 ml/min (32,6 % gKV). Der Hauptweg der Elimination von radioaktiv markiertem [¹⁴C] Nintedanib nach oraler Gabe erfolgte über fäkale/biliäre Ausscheidung (93,4 % der Dosis, 2,61 % gKV). Der Beitrag der renalen Ausscheidung zur Gesamt-Clearance war gering (0,649 % der Dosis, 26,3 % gKV). Die Gesamtrückgewinnung (Recovery) wurde innerhalb von 4 Tagen nach der Dosierung als abgeschlossen (über 90 %) betrachtet. Die terminale Halbwertszeit von Nintedanib betrug zwischen 10 und 15 Std. (gKV % ca. 50 %).

Linearität/Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik (PK) von Nintedanib kann bezüglich der Zeit als linear betrachtet werden (d. h. Einzeldosisdaten können auf Mehrfachdosisdaten extrapoliert werden). Die Akkumulation nach Mehrfachgabe betrug das 1,04-Fache für C_{max} und das 1,38-Fache für AUC_{τ} . Die Nintedanib-Talspiegel blieben für mehr als ein Jahr stabil.

Transport

Nintedanib ist ein Substrat von P-gp. Zum Wechselwirkungspotenzial von Nintedanib mit diesem Transporter siehe Abschnitt 4.5. Für Nintedanib wurde *in vitro* gezeigt, dass es kein Substrat oder Inhibitor von OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 oder MRP-2 ist. Nintedanib ist auch kein Substrat von BCRP. *In vitro* wurde nur ein schwaches inhibitorisches Potenzial auf OCT-1, BCRP und P-gp beobachtet, dem geringe klinische Bedeutung beigemessen wird. Das Gleiche gilt für Nintedanib als Substrat von OCT-1.

Populationspharmakokinetische Analyse bei besonderen Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nintedanib waren bei gesunden Probanden, Patienten mit IPF, Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden ILDs, Patienten mit SSc-ILD und Krebspatienten ähnlich. In einer populationspharmakokinetischen (PopPK)-Analyse von Patienten mit IPF und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (n = 1.191) sowie deskriptiver Untersuchungen wurde die Nintedanib-Exposition nicht durch Geschlecht (korrigiert nach Körpergewicht), leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörung (geschätzt anhand der Kreatinin-Clearance), Alkoholkonsum oder P-gp-Genotyp beeinflusst. Die PopPK-Analysen ergaben moderate Auswirkungen auf die Nintedanib-Exposition, die von Alter, Körpergewicht und ethnischer Zugehörigkeit abhängig waren (siehe unten). Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Exposition werden diese beobachteten moderaten Effekte als nicht klinisch relevant betrachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Alter

Die Nintedanib-Exposition nahm mit dem Alter linear zu. Relativ zu einem Patienten mit einem medianen Alter von 62 Jahren verringerte sich die $AUC_{\tau,ss}$ bei einem 45-jährigen Patienten um 16 % und stieg bei einem 76-jährigen Patienten um 13 % an. Der durch die Analyse abgedeckte Altersbereich lag zwischen 29 und 85 Jahren; etwa 5 % der Population waren älter als 75 Jahre. Auf Basis eines PopPK-Modells wurde bei Patienten ≥ 75 Jahren eine Zunahme der Nintedanib-Exposition von etwa 20-25 % im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren beobachtet.

Studien bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt.

Körpergewicht

Es wurde eine inverse Korrelation zwischen Körpergewicht und der Nintedanib-Exposition beobachtet. Die $AUC_{\tau,ss}$ stieg bei einem 50 kg schweren Patienten (5. Perzentil) um 25 % an und verringerte sich bei einem 100 kg schweren Patienten (95. Perzentil) um 19 % relativ zu einem Patienten mit einem medianen Gewicht von 71,5 kg.

Ethnische Zugehörigkeit

Im Vergleich zu Kaukasiern war die mittlere Nintedanib-Exposition der Population bei chinesischen, taiwanesischen und indischen Patienten um 33-50 % und bei japanischen Patienten um 16 % höher, während es bei Koreanern um 16-22 % niedriger war (gemäß Körpergewicht korrigiert). Daten von schwarzen Menschen waren sehr begrenzt, lagen jedoch im gleichen Bereich wie für Kaukasier.

Leberfunktionsstörung

In einer gezielten Einzeldosisstudie der Phase I war die Nintedanib-Exposition basierend auf C_{\max} und AUC bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) im Vergleich zu gesunden Probanden 2,2-fach höher (90 %-KI 1,3-3,7 für C_{\max} bzw. 1,2-3,8 für AUC). Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die Exposition im Vergleich zu gesunden Probanden basierend auf C_{\max} 7,6-fach höher (90 %-KI 4,4-13,2) und basierend auf AUC 8,7-fach höher (90 %-KI 5,7-13,1). Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) wurden nicht untersucht.

Begleittherapie mit Pirfenidon

In einer speziellen Pharmakokinetik (PK)-Studie wurde die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF untersucht. Gruppe 1 erhielt eine Einzeldosis von 150 mg Nintedanib vor und nach Eindosierung auf eine stabile Konzentration von 801 mg Pirfenidon dreimal täglich (n = 20 behandelte Patienten). Gruppe 2 erhielt eine dauerhafte Behandlung mit 801 mg Pirfenidon dreimal täglich, und das PK-Profil wurde bei diesen Patienten, vor und nach mindestens 7 Tagen der gleichzeitigen Gabe von zweimal täglich 150 mg Nintedanib, ermittelt (n = 17 behandelte Patienten). In Gruppe 1 betragen die adjustierten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (90 %-Konfidenzintervall [KI]) 93 % (57 %-151 %) bzw. 96 % (70 %-131 %) für die C_{\max} bzw. AUC_{0-tz} von Nintedanib (n = 12 für den intraindividuellen Vergleich). Die adjustierten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) in Gruppe 2 lagen bei 97 % (86 %-110 %) bzw. 95 % (86 %-106 %) für die $C_{\max,ss}$ bzw. $AUC_{\tau,ss}$ von Pirfenidon (n = 12 für den intraindividuellen Vergleich).

Ausgehend von diesen Ergebnissen gibt es keine Hinweise auf eine relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nintedanib und Pirfenidon, wenn diese Wirkstoffe in Kombination verabreicht wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Begleittherapie mit Bosentan

In einer speziellen PK-Studie wurde die gleichzeitige Behandlung mit Ofev und Bosentan bei gesunden Probanden untersucht. Die Probanden erhielten eine Einzeldosis von 150 mg Ofev vor und nach mehrfacher Gabe von 125 mg Bosentan zweimal täglich im *Steady State*. Die adjustierten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) betragen 103 % (86 %-124 %) bzw. 99 % (91 %-107 %) für die C_{\max} bzw. AUC_{0-tz} von Nintedanib (n = 13), was darauf hindeutet, dass die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und Bosentan keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Nintedanib hatte.

Begleittherapie mit oralen hormonellen Kontrazeptiva

In einer speziellen PK-Studie erhielten weibliche Patienten mit SSc-ILD eine Einzeldosis einer Kombination aus 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel vor und nach der zweimal täglichen Gabe von 150 mg Nintedanib über mindestens 10 Tage. Die adjustierten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) betragen 117 % (108 %-127 %; C_{\max}) bzw. 101 % (93 %-111 %; AUC_{0-tz}) für Ethinylestradiol und 101 % (90 %-113 %; C_{\max}) bzw. 96 % (91 %-102 %; AUC_{0-tz}) für Levonorgestrel (n = 15), was darauf hindeutet, dass die gleichzeitige Gabe von Nintedanib keine nennenswerten Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol und Levonorgestrel hat.

Expositions-Wirkungs-Beziehung

Expositions-Wirkungs-Analysen bei Patienten mit IPF und anderen chronischen progredient fibrosierenden ILDs wiesen auf eine schwache Beziehung zwischen der Nintedanib-Plasmaexposition und erhöhten ALT- und/oder AST-Werten hin. Die tatsächlich verabreichte Dosis ist möglicherweise der bessere Prädiktor für das Risiko Diarrhoe jeglichen Schweregrads zu entwickeln, selbst wenn eine Plasmaexposition als risikobestimmender Faktor nicht ausgeschlossen werden konnte (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxikologie

Toxizitätsstudien an Ratten und Mäusen zeigten nach einmaliger Gabe ein geringes akutes toxisches Potenzial von Nintedanib. In Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe an Ratten standen Nebenwirkungen (z. B. Verdickung der Epiphysenfugen, Läsionen an den Nagezähnen) meist in Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Nintedanib (d. h. VEGFR-2-Inhibition). Diese Veränderungen sind von anderen VEGFR-2-Inhibitoren bekannt und können als Klasseneffekte betrachtet werden.

Diarrhoe und Erbrechen, begleitet von reduzierter Futteraufnahme und Körpergewichtsverlust, wurden in Toxizitätsstudien an Nicht-Nagern beobachtet.

Es gab keine Anzeichen von erhöhten Leberenzymen bei Ratten, Hunden und Cynomolgus-Affen. Ein leichter Anstieg von Leberenzymen, die nicht auf schwere Nebenwirkungen wie Diarrhoe zurückzuführen waren, wurden ausschließlich bei Rhesusaffen beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten wurden embryofetale Letalität und teratogene Wirkungen bei Expositionen unter der humantherapeutischen Exposition bei der MRHD von 150 mg zweimal täglich beobachtet. Auswirkungen auf die Entwicklung des Achsenskeletts und auf die Entwicklung der großen Arterien wurden ebenfalls bei subtherapeutischen Expositionen festgestellt.

Bei Kaninchen wurden eine embryofetale Letalität und teratogene Wirkungen bei einer Exposition beobachtet, die etwa 3-fach höher als die MRHD war, jedoch wurden uneindeutige Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung des Achsenskeletts und des Herzens bereits bei einer Exposition festgestellt, die niedriger war als die MRHD von 150 mg zweimal täglich.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden Auswirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung bei einer Exposition beobachtet, die geringer war als die MRHD.

Eine Studie an Ratten zur männlichen Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bis zur Implantation zeigte keine Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane und die männliche Fertilität.

Bei Ratten wurden geringe Mengen von radioaktiv markiertem Nintedanib und/oder seinen Metaboliten ($\leq 0,5$ % der verabreichten Dosis) in die Milch ausgeschieden.

Zweijährige Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten erbrachten keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Nintedanib.

Studien zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potenzial für Nintedanib.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mittelkettige Triglyceride

Hartfett

Phospholipide aus Sojabohnen (E322)

Kapselhülle

Gelatine

Glycerol (85 %)

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ofev 100 mg Weichkapseln

Ofev 100 mg Weichkapseln sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- 30 x 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen
- 60 x 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen

Ofev 150 mg Weichkapseln

Ofev 150 mg Weichkapseln sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- 30 x 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen
- 60 x 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Kontakt mit dem Kapselinhalt sollten die Hände unverzüglich mit reichlich Wasser abgewaschen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ofev 100 mg Weichkapseln

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg Weichkapseln

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Januar 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim
DEUTSCHLAND

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
FRANKREICH

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ofev 100 mg Weichkapseln
Nintedanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Phospholipide aus Sojabohnen. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 x 1 Weichkapsel
60 x 1 Weichkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis {MM.JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ofev 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer} [Produktcode]
SN {Nummer} [Seriennummer]
NN {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ofev 150 mg Weichkapseln
Nintedanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 150 mg Nintedanib (als Esilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Phospholipide aus Sojabohnen. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 x 1 Weichkapsel
60 x 1 Weichkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis {MM.JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ofev 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer} [Produktcode]
SN {Nummer} [Seriennummer]
NN {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ofev 100 mg Weichkapseln
Nintedanib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis {MM.JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

Nicht vor der Anwendung öffnen.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ofev 150 mg Weichkapseln
Nintedanib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis {MM.JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

Nicht vor der Anwendung öffnen.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ofev 100 mg Weichkapseln Nintedanib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ofev und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ofev beachten?
3. Wie ist Ofev einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ofev aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ofev und wofür wird es angewendet?

Ofev enthält den Wirkstoff Nintedanib und ist ein Arzneimittel aus der Klasse der sogenannten Tyrosinkinaseinhibitoren, welches angewendet wird zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) und bei einer interstitiellen Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD) bei Erwachsenen.

Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

IPF ist eine Erkrankung, bei der es mit der Zeit zu einer Verdickung, Versteifung und Vernarbung Ihres Lungengewebes kommt. Die Vernarbung hat zur Folge, dass der Transport von Sauerstoff aus der Lunge in den Blutkreislauf erschwert ist und es Ihnen schwer fällt, tief einzuatmen. Ofev hilft, die weitere Vernarbung und Versteifung der Lunge zu vermindern.

Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs)

Neben IPF gibt es noch weitere Erkrankungen, bei denen es mit der Zeit zu einer Verdickung, Versteifung und Vernarbung Ihres Lungengewebes (Lungenfibrose) kommt und die sich kontinuierlich weiter verschlechtern (progredient). Beispiele für diese Erkrankungen sind Überempfindlichkeitspneumonitis, autoimmune ILDs (z. B. ILD bei rheumatoider Arthritis), idiopathische unspezifische interstitielle Pneumonie, nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie und andere Formen von ILDs. Ofev hilft, die Vernarbung und Versteifung der Lunge zu vermindern.

Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Die auch als Sklerodermie bezeichnete systemische Sklerose (SSc) ist eine selten vorkommende chronische Autoimmunerkrankung des Bindegewebes und betrifft verschiedene Körperbereiche. Die SSc verursacht eine Fibrose (Vernarbung und Versteifung) in der Haut und anderen inneren Organen wie der Lunge. Wenn die Lunge von einer Fibrose betroffen ist, spricht man von einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), weshalb diese Erkrankung als SSc-ILD bezeichnet wird. Eine Lungenfibrose erschwert den Übergang von Sauerstoff in das Blut und führt zu einer verminderten Atemkapazität. Ofev hilft dabei, weitere Narbenbildung und Gewebeversteifung in der Lunge einzudämmen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ofev beachten?

Ofev darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie schwanger sind,
- wenn Sie allergisch gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ofev einnehmen,

- wenn Sie Leberprobleme haben oder hatten,
- wenn Sie Nierenprobleme haben oder hatten oder wenn in Ihrem Urin eine erhöhte Menge an Protein nachgewiesen wurde,
- wenn Sie Blutungsprobleme haben oder hatten,
- wenn Sie blutverdünnende Arzneimittel (z. B. Warfarin, Phenprocoumon oder Heparin) nehmen, um Blutgerinnsel zu verhindern,
- wenn Sie Pirfenidon einnehmen, da dies das Risiko für das Auftreten von Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Leberproblemen erhöhen kann,
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Herz haben oder hatten (z. B. einen Herzinfarkt),
- wenn Sie vor kurzem eine Operation hatten. Nintedanib kann die Art und Weise, wie Ihre Wunden heilen, beeinflussen. Daher wird Ihre Behandlung mit Ofev in der Regel für eine Weile unterbrochen, wenn Sie sich einer Operation unterziehen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel fortgesetzt werden kann.
- wenn Sie Bluthochdruck haben,
- wenn Sie einen ungewöhnlich hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge haben (pulmonale Hypertonie),
- wenn Sie ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten.

Auf der Grundlage dieser Informationen kann Ihr Arzt einige Blutuntersuchungen durchführen, zum Beispiel um Ihre Leberfunktion zu prüfen. Ihr Arzt wird die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit Ihnen besprechen und entscheiden, ob Sie Ofev einnehmen dürfen.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich während der Einnahme dieses Arzneimittels,

- wenn Sie Durchfall bekommen. Es ist wichtig, Durchfall im Anfangsstadium zu behandeln (siehe Abschnitt 4);
- wenn Sie sich übergeben oder es Ihnen schlecht ist (Übelkeit);
- wenn Sie ungeklärte Symptome wie z. B. Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß (Gelbsucht), dunklen oder bräunlichen (teefarbenen) Harn, Schmerzen im oberen rechten Bauchbereich (Abdomen) haben, schneller als üblich bluten oder Blutergüsse bekommen oder sich müde fühlen. Dies könnten Symptome einer schwerwiegenden Lebererkrankung sein;
- wenn bei Ihnen starke Schmerzen im Bauch, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen oder ein gespannter oder aufgeblähter Bauch auftreten, da dies Symptome für ein Loch in der Darmwand sein können („gastrointestinale Perforation“). Informieren Sie Ihren Arzt bitte auch, wenn Sie in der Vergangenheit ein Magengeschwür oder eine Divertikulose (Ausstülpungen der Darmwand) hatten oder wenn Sie gleichzeitig mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika, zur Schmerzlinderung und Behandlung von Schwellungen) oder Steroiden (bei Entzündungen und Allergien) behandelt werden, da diese das Risiko erhöhen können;
- wenn Sie starke Schmerzen oder Bauchkrämpfe in Kombination mit rotem Blut im Stuhl oder Durchfall haben, da es sich dabei um die Symptome einer Darmentzündung aufgrund unzureichender Blutversorgung handeln könnte;
- wenn bei Ihnen Schmerzen, Schwellung, Rötung, Wärme einer der Gliedmaßen auftreten, da dies Symptome eines Blutgerinnsels in einer Vene (ein Typ von Blutgefäßen) sein können;
- wenn bei Ihnen ein Druckgefühl oder Schmerzen in der Brust, üblicherweise auf der linken Körperseite, Schmerzen im Nacken, im Kiefer, in der Schulter oder im Arm, ein schneller

- Herzschlag, Kurzatmigkeit, Übelkeit oder Erbrechen auftreten, da dies Anzeichen für einen Herzinfarkt sein können;
- wenn Sie eine schwere Blutung haben;
 - wenn bei Ihnen Blutergüsse, Blutungen, Fieber, Ermüdung und Verwirrtheit auftreten. Dabei könnte es sich um Anzeichen einer Schädigung von Blutgefäßen handeln, die als thrombotische Mikroangiopathie (TMA) bezeichnet wird.

Kinder und Jugendliche

Ofev sollte nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Einnahme von Ofev zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Ofev kann Wechselwirkungen mit bestimmten anderen Arzneimitteln haben. Die folgenden Arzneimittel sind Beispiele, die zum Anstieg der Blutspiegel von Nintedanib führen und damit das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen können (siehe Abschnitt 4):

- ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (Ketoconazol)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (Erythromycin)
- ein Arzneimittel, das Ihr Immunsystem beeinträchtigt (Ciclosporin)

Die folgenden Arzneimittel sind Beispiele, die zur Abnahme der Blutspiegel von Nintedanib führen können und somit die Wirksamkeit von Ofev vermindern können:

- ein Antibiotikum zur Behandlung von Tuberkulose (Rifampicin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen (Carbamazepin, Phenytoin)
- ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Johanniskraut)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Sie dürfen dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht einnehmen, da es das ungeborene Kind schädigen und Geburtsfehler verursachen kann.

Sie müssen einen Schwangerschaftstest durchführen, um sicherzustellen, dass Sie vor Beginn der Behandlung mit Ofev nicht schwanger sind. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Empfängnisverhütung

- Frauen, die schwanger werden können, müssen zu Beginn der Einnahme von Ofev, während der Einnahme von Ofev und bis mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine sehr wirksame Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- Sie sollten über die für Sie am besten geeigneten Verhütungsmethoden mit Ihrem Arzt sprechen.
- Erbrechen und/oder Durchfall sowie andere Magen-Darm-Erkrankungen können die Aufnahme hormoneller Verhütungsmittel (Kontrazeptiva) zum Einnehmen wie z. B. der Pille vermindern und dadurch deren Wirksamkeit abschwächen. Sprechen Sie daher in diesem Fall mit Ihrem Arzt über andere, besser geeignete Verhütungsmethoden.
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der Behandlung mit Ofev schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein.

Stillzeit

Stillen Sie während der Behandlung mit Ofev nicht, da das Risiko einer Schädigung des gestillten Kindes bestehen kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ofev kann geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Sie sollten kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich krank fühlen.

Ofev enthält Phospholipide aus Sojabohnen

Wenn Sie allergisch gegen Soja oder Erdnuss sind, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2).

3. Wie ist Ofev einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel zu 100 mg zweimal täglich (insgesamt 200 mg pro Tag). Nehmen Sie die Kapseln zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit ein, zum Beispiel eine Kapsel morgens und eine Kapsel abends. Dies gewährleistet, dass eine gleichbleibende Menge Nintedanib bei Ihnen im Blut aufrechterhalten wird. Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen mit Wasser und zerkauen Sie die Kapseln nicht. Es wird empfohlen, dass Sie die Kapseln mit Nahrung einnehmen, d. h. während oder unmittelbar vor oder nach einer Mahlzeit. Die Kapseln nicht öffnen oder zerkleinern (siehe Abschnitt 5).

Nehmen Sie nicht mehr als die empfohlene Dosis von zwei Ofev 100 mg Kapseln pro Tag ein.

Wenn Sie die empfohlene Dosis von zwei Ofev 100 mg Kapseln pro Tag nicht vertragen (siehe mögliche Nebenwirkungen in Abschnitt 4), wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise raten, die Einnahme dieses Arzneimittels abzubrechen. Reduzieren Sie die Dosis nicht selbst oder beenden Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Ofev eingenommen haben, als Sie sollten

Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung.

Wenn Sie die Einnahme von Ofev vergessen haben

Nehmen Sie nicht zwei Kapseln auf einmal, wenn Sie Ihre vorherige Dosis vergessen haben. Sie sollten die nächste Dosis von Ofev 100 mg wie geplant zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen wie von Ihrem Arzt oder Apotheker empfohlen.

Wenn Sie die Einnahme von Ofev abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Ofev nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Es ist wichtig, dieses Arzneimittel jeden Tag einzunehmen, so lange wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sie müssen besonders aufmerksam sein, wenn Sie die folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit Ofev bekommen:

Durchfall (*sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*):

Durchfall kann zu Dehydrierung führen: einem Verlust von Flüssigkeit und wichtigen Salzen (Elektrolyte wie Natrium oder Kalium) in Ihrem Körper. Trinken Sie bei den ersten Anzeichen von

Durchfall viel Flüssigkeit und nehmen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt auf. Beginnen Sie so schnell wie möglich mit einer geeigneten Behandlung gegen Durchfall, z. B. mit Loperamid.

Folgende andere Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel beobachtet.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken.

Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Schmerzen im Bauch (Abdomen)
- Auffällige Ergebnisse von Leberuntersuchungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsverlust
- Blutungen
- Ausschlag
- Kopfschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Dickdarmentzündung
- Schwerwiegende Leberprobleme
- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Gelbsucht, d. h. eine Gelbfärbung von Haut und dem Weiß der Augen infolge hoher Bilirubinspiegel
- Juckreiz
- Herzinfarkt
- Haarausfall (Alopezie)
- Erhöhte Menge an Protein im Urin (Proteinurie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)

Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs)

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Schmerzen im Bauch (Abdomen)
- Auffällige Ergebnisse von Leberuntersuchungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Gewichtsverlust
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Blutungen
- Schwerwiegende Leberprobleme
- Ausschlag
- Kopfschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Dickdarmentzündung
- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Gelbsucht, d. h. eine Gelbfärbung von Haut und dem Weiß der Augen infolge hoher Bilirubinspiegel
- Juckreiz
- Herzinfarkt
- Haarausfall (Alopezie)
- Erhöhte Menge an Protein im Urin (Proteinurie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)

Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Erbrechen
- Schmerzen im Bauch (Abdomen)
- Auffällige Ergebnisse von Leberuntersuchungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsverlust
- Kopfschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Dickdarmentzündung
- Schwerwiegende Leberprobleme
- Nierenversagen
- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Ausschlag
- Juckreiz

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Herzinfarkt
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Gelbsucht, d. h. eine Gelbfärbung von Haut und dem Weiß der Augen infolge hoher Bilirubinspiegel
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)
- Haarausfall (Alopezie)
- Erhöhte Menge an Protein im Urin (Proteinurie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ofev aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ofev nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Blisterpackung, die die Kapseln enthält, ist schon geöffnet oder eine Kapsel ist zerbrochen.

Wenn Sie mit dem Kapselinhalt in Berührung gekommen sind, waschen Sie sich unverzüglich die Hände mit reichlich Wasser (siehe Abschnitt 3).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ofev enthält

- Der Wirkstoff ist: Nintedanib. Jede Kapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Kapselinhalt: mittelkettige Triglyceride, Hartfett, Phospholipide aus Sojabohnen (E322) (siehe Abschnitt 2)
 - Kapselhülle: Gelatine, Glycerol (85 %), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
 - Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520)

Wie Ofev aussieht und Inhalt der Packung

Ofev 100 mg Weichkapseln sind pfirsichfarbene, opake, längliche Weichgelatinekapseln mit dem schwarzen Aufdruck des Boehringer Ingelheim Firmensymbols und der Zahl „100“ auf einer Seite.

Ofev 100 mg Weichkapseln sind in zwei Packungsgrößen erhältlich:

- 30 x 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen
- 60 x 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 5 2595942

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 80 105-7870

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, 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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ofev 150 mg Weichkapseln Nintedanib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ofev und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ofev beachten?
3. Wie ist Ofev einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ofev aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ofev und wofür wird es angewendet?

Ofev enthält den Wirkstoff Nintedanib und ist ein Arzneimittel aus der Klasse der sogenannten Tyrosinkinaseinhibitoren, welches angewendet wird zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) und bei einer interstitiellen Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD) bei Erwachsenen.

Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

IPF ist eine Erkrankung, bei der es mit der Zeit zu einer Verdickung, Versteifung und Vernarbung Ihres Lungengewebes kommt. Die Vernarbung hat zur Folge, dass der Transport von Sauerstoff aus der Lunge in den Blutkreislauf erschwert ist und es Ihnen schwer fällt, tief einzuatmen. Ofev hilft, die weitere Vernarbung und Versteifung der Lunge zu vermindern.

Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs)

Neben IPF gibt es noch weitere Erkrankungen, bei denen es mit der Zeit zu einer Verdickung, Versteifung und Vernarbung Ihres Lungengewebes (Lungenfibrose) kommt und die sich kontinuierlich weiter verschlechtern (progredient). Beispiele für diese Erkrankungen sind Überempfindlichkeitspneumonitis, autoimmune ILDs (z. B. ILD bei rheumatoider Arthritis), idiopathische unspezifische interstitielle Pneumonie, nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie und andere Formen von ILDs. Ofev hilft, die Vernarbung und Versteifung der Lunge zu vermindern.

Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Die auch als Sklerodermie bezeichnete systemische Sklerose (SSc) ist eine selten vorkommende chronische Autoimmunerkrankung des Bindegewebes und betrifft verschiedene Körperbereiche. Die SSc verursacht eine Fibrose (Vernarbung und Versteifung) in der Haut und anderen inneren Organen wie der Lunge. Wenn die Lunge von einer Fibrose betroffen ist, spricht man von einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), weshalb diese Erkrankung als SSc-ILD bezeichnet wird. Eine Lungenfibrose erschwert den Übergang von Sauerstoff in das Blut und führt zu einer verminderten Atemkapazität. Ofev hilft dabei, weitere Narbenbildung und Gewebeversteifung in der Lunge einzudämmen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ofev beachten?

Ofev darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie schwanger sind,
- wenn Sie allergisch gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ofev einnehmen,

- wenn Sie Leberprobleme haben oder hatten,
- wenn Sie Nierenprobleme haben oder hatten oder wenn in Ihrem Urin eine erhöhte Menge an Protein nachgewiesen wurde,
- wenn Sie Blutungsprobleme haben oder hatten,
- wenn Sie blutverdünnende Arzneimittel (z. B. Warfarin, Phenprocoumon oder Heparin) nehmen, um Blutgerinnsel zu verhindern,
- wenn Sie Pirfenidon einnehmen, da dies das Risiko für das Auftreten von Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Leberproblemen erhöhen kann,
- wenn Sie Probleme mit Ihrem Herz haben oder hatten (z. B. einen Herzinfarkt),
- wenn Sie vor kurzem eine Operation hatten. Nintedanib kann die Art und Weise, wie Ihre Wunden heilen, beeinflussen. Daher wird Ihre Behandlung mit Ofev in der Regel für eine Weile unterbrochen, wenn Sie sich einer Operation unterziehen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel fortgesetzt werden kann.
- wenn Sie Bluthochdruck haben,
- wenn Sie einen ungewöhnlich hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge haben (pulmonale Hypertonie),
- wenn Sie ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten.

Auf der Grundlage dieser Informationen kann Ihr Arzt einige Blutuntersuchungen durchführen, zum Beispiel um Ihre Leberfunktion zu prüfen. Ihr Arzt wird die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit Ihnen besprechen und entscheiden, ob Sie Ofev einnehmen dürfen.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich während der Einnahme dieses Arzneimittels,

- wenn Sie Durchfall bekommen. Es ist wichtig, Durchfall im Anfangsstadium zu behandeln (siehe Abschnitt 4);
- wenn Sie sich übergeben oder es Ihnen schlecht ist (Übelkeit);
- wenn Sie ungeklärte Symptome wie z. B. Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß (Gelbsucht), dunklen oder bräunlichen (teefarbenen) Harn, Schmerzen im oberen rechten Bauchbereich (Abdomen) haben, schneller als üblich bluten oder Blutergüsse bekommen oder sich müde fühlen. Dies könnten Symptome einer schwerwiegenden Lebererkrankung sein;
- wenn bei Ihnen starke Schmerzen im Bauch, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen oder ein gespannter oder aufgeblähter Bauch auftreten, da dies Symptome für ein Loch in der Darmwand sein können („gastrointestinale Perforation“). Informieren Sie Ihren Arzt bitte auch, wenn Sie in der Vergangenheit ein Magengeschwür oder eine Divertikulose (Ausstülpungen der Darmwand) hatten oder wenn Sie gleichzeitig mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika, zur Schmerzlinderung und Behandlung von Schwellungen) oder Steroiden (bei Entzündungen und Allergien) behandelt werden, da diese das Risiko erhöhen können;
- wenn Sie starke Schmerzen oder Bauchkrämpfe in Kombination mit rotem Blut im Stuhl oder Durchfall haben, da es sich dabei um die Symptome einer Darmentzündung aufgrund unzureichender Blutversorgung handeln könnte;
- wenn bei Ihnen Schmerzen, Schwellung, Rötung, Wärme einer der Gliedmaßen auftreten, da dies Symptome eines Blutgerinnsels in einer Vene (ein Typ von Blutgefäßen) sein können;
- wenn bei Ihnen ein Druckgefühl oder Schmerzen in der Brust, üblicherweise auf der linken Körperseite, Schmerzen im Nacken, im Kiefer, in der Schulter oder im Arm, ein schneller

- Herzschlag, Kurzatmigkeit, Übelkeit oder Erbrechen auftreten, da dies Anzeichen für einen Herzinfarkt sein können;
- wenn Sie eine schwere Blutung haben;
 - wenn bei Ihnen Blutergüsse, Blutungen, Fieber, Ermüdung und Verwirrtheit auftreten. Dabei könnte es sich um Anzeichen einer Schädigung von Blutgefäßen handeln, die als thrombotische Mikroangiopathie (TMA) bezeichnet wird.

Kinder und Jugendliche

Ofev sollte nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Einnahme von Ofev zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Ofev kann Wechselwirkungen mit bestimmten anderen Arzneimitteln haben. Die folgenden Arzneimittel sind Beispiele, die zum Anstieg der Blutspiegel von Nintedanib führen und damit das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen können (siehe Abschnitt 4):

- ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (Ketoconazol)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (Erythromycin)
- ein Arzneimittel, das Ihr Immunsystem beeinträchtigt (Ciclosporin)

Die folgenden Arzneimittel sind Beispiele, die zur Abnahme der Blutspiegel von Nintedanib führen können und somit die Wirksamkeit von Ofev vermindern können:

- ein Antibiotikum zur Behandlung von Tuberkulose (Rifampicin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen (Carbamazepin, Phenytoin)
- ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Johanniskraut)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Sie dürfen dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht einnehmen, da es das ungeborene Kind schädigen und Geburtsfehler verursachen kann.

Sie müssen einen Schwangerschaftstest durchführen, um sicherzustellen, dass Sie vor Beginn der Behandlung mit Ofev nicht schwanger sind. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Empfängnisverhütung

- Frauen, die schwanger werden können, müssen zu Beginn der Einnahme von Ofev, während der Einnahme von Ofev und bis mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine sehr wirksame Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- Sie sollten über die für Sie am besten geeigneten Verhütungsmethoden mit Ihrem Arzt sprechen.
- Erbrechen und/oder Durchfall sowie andere Magen-Darm-Erkrankungen können die Aufnahme hormoneller Verhütungsmittel (Kontrazeptiva) zum Einnehmen wie z. B. der Pille vermindern und dadurch deren Wirksamkeit abschwächen. Sprechen Sie daher in diesem Fall mit Ihrem Arzt über andere, besser geeignete Verhütungsmethoden.
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der Behandlung mit Ofev schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein.

Stillzeit

Stillen Sie während der Behandlung mit Ofev nicht, da das Risiko einer Schädigung des gestillten Kindes bestehen kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ofev kann geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Sie sollten kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich krank fühlen.

Ofev enthält Phospholipide aus Sojabohnen

Wenn Sie allergisch gegen Soja oder Erdnuss sind, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2).

3. Wie ist Ofev einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel zu 150 mg zweimal täglich (insgesamt 300 mg pro Tag). Nehmen Sie die Kapseln zweimal täglich in einem Abstand von ungefähr 12 Stunden jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit ein, zum Beispiel eine Kapsel morgens und eine Kapsel abends. Dies gewährleistet, dass eine gleichbleibende Menge Nintedanib bei Ihnen im Blut aufrechterhalten wird. Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen mit Wasser und zerkauen Sie die Kapseln nicht. Es wird empfohlen, dass Sie die Kapseln mit Nahrung einnehmen, d. h. während oder unmittelbar vor oder nach einer Mahlzeit. Die Kapseln nicht öffnen oder zerkleinern (siehe Abschnitt 5).

Nehmen Sie nicht mehr als die empfohlene Dosis von zwei Ofev 150 mg Kapseln pro Tag ein.

Wenn Sie die empfohlene Dosis von zwei Ofev 150 mg Kapseln pro Tag nicht vertragen (siehe mögliche Nebenwirkungen in Abschnitt 4), kann Ihr Arzt die Tagesdosis von Ofev reduzieren. Reduzieren Sie die Dosis nicht selbst oder beenden Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Ihr Arzt kann die empfohlene Dosis auf zweimal 100 mg pro Tag (insgesamt 200 mg pro Tag) reduzieren. In diesem Fall wird Ihnen Ihr Arzt Ofev 100 mg Kapseln für Ihre Behandlung verschreiben. Nehmen Sie nicht mehr als die empfohlene Dosis von zwei Ofev 100 mg Kapseln pro Tag ein, wenn Ihre Tagesdosis auf 200 mg pro Tag reduziert wurde.

Wenn Sie eine größere Menge von Ofev eingenommen haben, als Sie sollten

Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung.

Wenn Sie die Einnahme von Ofev vergessen haben

Nehmen Sie nicht zwei Kapseln auf einmal, wenn Sie Ihre vorherige Dosis vergessen haben. Sie sollten die nächste Dosis von Ofev 150 mg wie geplant zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen wie von Ihrem Arzt oder Apotheker empfohlen.

Wenn Sie die Einnahme von Ofev abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Ofev nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Es ist wichtig, dieses Arzneimittel jeden Tag einzunehmen, so lange wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sie müssen besonders aufmerksam sein, wenn Sie die folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit Ofev bekommen:

Durchfall (*sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*):

Durchfall kann zu Dehydrierung führen: einem Verlust von Flüssigkeit und wichtigen Salzen (Elektrolyte wie Natrium oder Kalium) in Ihrem Körper. Trinken Sie bei den ersten Anzeichen von Durchfall viel Flüssigkeit und nehmen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt Kontakt auf. Beginnen Sie so schnell wie möglich mit einer geeigneten Behandlung gegen Durchfall, z. B. mit Loperamid.

Folgende andere Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit diesem Arzneimittel beobachtet.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken.

Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Schmerzen im Bauch (Abdomen)
- Auffällige Ergebnisse von Leberuntersuchungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsverlust
- Blutungen
- Ausschlag
- Kopfschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Dickdarmentzündung
- Schwerwiegende Leberprobleme
- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Gelbsucht, d. h. eine Gelbfärbung von Haut und dem Weiß der Augen infolge hoher Bilirubinspiegel
- Juckreiz
- Herzinfarkt
- Haarausfall (Alopezie)
- Erhöhte Menge an Protein im Urin (Proteinurie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)

Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs)

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Schmerzen im Bauch (Abdomen)
- Auffällige Ergebnisse von Leberuntersuchungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Gewichtsverlust
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Blutungen
- Schwerwiegende Leberprobleme
- Ausschlag
- Kopfschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Dickdarmentzündung
- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Gelbsucht, d. h. eine Gelbfärbung von Haut und dem Weiß der Augen infolge hoher Bilirubinspiegel
- Juckreiz
- Herzinfarkt
- Haarausfall (Alopezie)
- Erhöhte Menge an Protein im Urin (Proteinurie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)

Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Erbrechen
- Schmerzen im Bauch (Abdomen)
- Auffällige Ergebnisse von Leberuntersuchungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsverlust
- Kopfschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Dickdarmentzündung
- Schwerwiegende Leberprobleme
- Nierenversagen
- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Ausschlag
- Juckreiz

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Herzinfarkt
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Gelbsucht, d. h. eine Gelbfärbung von Haut und dem Weiß der Augen infolge hoher Bilirubinspiegel
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)
- Haarausfall (Alopezie)
- Erhöhte Menge an Protein im Urin (Proteinurie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ofev aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ofev nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Blisterpackung, die die Kapseln enthält, ist schon geöffnet oder eine Kapsel ist zerbrochen.

Wenn Sie mit dem Kapselinhalt in Berührung gekommen sind, waschen Sie sich unverzüglich die Hände mit reichlich Wasser (siehe Abschnitt 3).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ofev enthält

- Der Wirkstoff ist: Nintedanib. Jede Kapsel enthält 150 mg Nintedanib (als Esilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Kapselinhalt: mittelkettige Triglyceride, Hartfett, Phospholipide aus Sojabohnen (E322) (siehe Abschnitt 2)
 - Kapselhülle: Gelatine, Glycerol (85 %), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
 - Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520)

Wie Ofev aussieht und Inhalt der Packung

Ofev 150 mg Weichkapseln sind braune, opake, längliche Weichgelatine-kapseln mit dem schwarzen Aufdruck des Boehringer Ingelheim Firmensymbols und der Zahl „150“ auf einer Seite.

Ofev 150 mg Weichkapseln sind in zwei Packungsgrößen erhältlich:

- 30 x 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen
- 60 x 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 5 2595942

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 80 105-7870

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, 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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.