

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ofev 100 mg myke kapsler

Ofev 150 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én kapsel inneholder 100 mg nintedanib (som esilat)

Én kapsel inneholder 150 mg nintedanib (som esilat)

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 1,2 mg soyalecitin.

Hver kapsel inneholder 1,8 mg soyalecitin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk (kapsel)

Ofev 100 mg myke kapsler er ferskenfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler av myk gelatin, merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og "100" i svart på den ene siden.

Ofev 150 mg myke kapsler er brunfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler av myk gelatin, merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og "150" i svart på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ofev er indisert til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Ofev skal startes opp av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av IPF.

Dosering

Anbefalt dose er 150 mg nintedanib to ganger daglig administrert med ca. 12 timers mellomrom.

Dosen på 100 mg to ganger daglig er kun anbefalt hos pasienter som ikke tolererer dosen på 150 mg to ganger daglig.

Hvis en dose glemmes, skal administreringen gjenopptas ved neste planlagte tidspunkt, med vanlig dose. Pasienten må ikke ta en ekstra dose som erstatning for en glemt dose. Den anbefalte maksimale daglige dosen på 300 mg må ikke overstiges.

Dosejusteringer

I tillegg til symptomatisk behandling ved behov, kan håndteringen av bivirkninger forbundet med Ofev (se pkt. 4.4 og 4.8) inkludere dosereduksjon og midlertidig behandlingsavbrudd, inntil den

aktuelle bivirkningen har bedret seg til et nivå som tillater fortsettelse av behandlingen. Behandling med Ofev kan gjenopptas med full dose (150 mg to ganger daglig) eller en redusert dose (100 mg to ganger daglig). Hvis en pasient ikke tolererer 100 mg to ganger daglig, bør behandlingen med Ofev seponeres.

Ved avbrudd på grunn av økt aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) $> 3x$ øvre normalnivå (ULN), kan behandling med Ofev gjenopptas med redusert dose (100 mg to ganger daglig) når transaminaseverdiene har returnert til utgangsnivået. Denne dosen kan etter hvert økes til full dose (150 mg to ganger daglig) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Det ble ikke observert noen samlede forskjeller i sikkerhet og effekt hos eldre pasienter. Ingen innledende dosejustering er nødvendig basert på pasientens alder. Det er mer sannsynlig at pasienter ≥ 75 år krever dosereduksjon for å håndtere bivirkninger (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Mindre enn 1 % av en enkeltdose med nintedanib skilles ut via nyrene (se pkt. 5.2). Justering av startdosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon kreves ikke. Sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til nintedanib er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (< 30 ml/min kreatininclearance).

Nedsatt leverfunksjon

Nintedanib skilles hovedsakelig ut via galle/feces (> 90 %). Eksponeringen økte hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A, Child Pugh B, se pkt. 5.2). Den anbefalte dosen av Ofev hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A) er 100 mg to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Behandlingsavbrudd eller seponering bør vurderes for håndtering av bivirkninger hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A). Sikkerheten og effekten av nintedanib er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, klassifisert som Child Pugh B og C. Behandling med Ofev anbefales ikke hos pasienter med moderat (Child Pugh B) og alvorlig nedsatt (Child Pugh C) leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ofev hos barn i alderen 0-18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ofev er til oral bruk. Kapslene skal tas med mat, svelges hele med vann, og må ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor nintedanib, overfor peanøtter eller soya, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrointestinale sykdommer

Diaré

I INPULSIS-studiene (se pkt. 5.1) var diaré den hyppigste gastrointestinale bivirkningen, rapportert hos 62,4 % versus 18,4 % av pasientene behandlet med henholdsvis Ofev og placebo (se pkt. 4.8). Hos de fleste pasientene var bivirkningen mild til moderat, og oppsto i løpet av de første 3 behandlingsmånedene. Diaré førte til dosereduksjon hos 10,7 % av pasientene og seponering av nintedanib hos 4,4 % av pasientene i kliniske studier.

Alvorlige tilfeller av diaré som fører til dehydrering og elektrolyttforstyrrelser har blitt rapportert etter markedsføring. Pasienter bør behandles ved første tegn med tilstrekkelig hydrering og legemidler mot diaré, som loperamid, og kan kreve behandlingsavbrudd. Behandling med Ofev kan gjenopptas med redusert dose (100 mg to ganger daglig) eller med full dose (150 mg to ganger daglig). Ved vedvarende, kraftig diaré til tross for symptomatisk behandling, skal behandlingen med Ofev seponeres.

Kvalme og oppkast

Kvalme og oppkast var hyppig rapporterte gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8). Hos de fleste pasienter med kvalme og oppkast var bivirkningen mild til moderat. Kvalme førte til seponering av nintedanib hos 2,0 % av pasienter. Oppkast førte til seponering hos 0,8 % av pasientene.

Hvis symptomer vedvarer til tross for hensiktsmessig støttebehandling (inkludert administrering av antiemetika), kan dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være nødvendig. Behandlingen kan gjenopptas med redusert dose (100 mg to ganger daglig) eller med full dose (150 mg to ganger daglig). Ved vedvarende, alvorlige symptomer bør behandlingen med Ofev seponeres.

Leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Ofev har ikke blitt studert hos pasienter med moderat (Child Pugh B) eller alvorlig (Child Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Behandling med Ofev anbefales derfor ikke til disse pasientene (se pkt. 4.2). På grunn av økt eksponering for nintedanib kan risikoen for bivirkninger være forhøyet hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A). Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A) bør behandles med en redusert dose Ofev (se pkt. 4.2 og 5.2).

Tilfeller av legemiddelindusert leverskade har blitt observert i forbindelse med behandling med nintedanib, inkludert alvorlig leverskade med fatalt utfall. De fleste leverrelaterte hendelser forekommer i løpet av de tre første månedene av behandlingen. Verdiene av transaminase og bilirubin i leveren skal derfor undersøkes før behandlingsoppstart og i løpet av den første måneden med behandling med Ofev. Pasientene skal deretter overvåkes med regelmessige intervaller de påfølgende to månedene av behandlingen og deretter periodevis, f.eks. ved hver pasientkonsultasjon eller som klinisk indisert.

I de fleste tilfellene var økning i leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP, gamma-glutamyltransferase (GGT)) og bilirubin reversible etter dosereduksjon eller behandlingsavbrudd. Hvis forhøyede transaminaseverdier (ASAT eller ALAT) > 3x ULN måles, anbefales det å redusere dosen eller avbryte behandlingen med Ofev, og pasienten skal overvåkes nøye. Når transaminaseverdiene har returnert til utgangsnivået, kan behandling med Ofev gjenopptas med full dose (150 mg to ganger daglig) eller startes opp på nytt med redusert dose (100 mg to ganger daglig), som deretter kan økes til full dose (se pkt. 4.2). Hvis forhøyede levertester er forbundet med kliniske tegn eller symptomer på leverskade, f.eks. gulsott, skal behandlingen med Ofev seponeres permanent. Andre årsaker til forhøyede leverenzymmer bør undersøkes.

Pasienter med lav kroppsvekt (< 65 kg), asiatiske og kvinnelige pasienter har en større risiko for forhøyede nivåer av leverenzymmer. Nintedanibeksponeringen økte lineært med pasientens alder, som også kan resultere i høyere risiko for å utvikle forhøyede leverenzymnivåer (se pkt. 5.2). Nøye overvåking anbefales hos pasienter med disse risikofaktorene.

Nyrefunksjon

Tilfeller av nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt, noen ganger med fatalt utfall, har vært rapportert med bruk av nintedanib (se pkt. 4.8).

Pasientene bør overvåkes under behandling med nintedanib, med særlig oppmerksomhet på pasienter som har risikofaktorer for nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt. Ved nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt skal behandlingsjustering vurderes (se pkt. 4.2 Dosejusteringer).

Blødning

Hemming av vaskulær endotel vekstfaktorreseptor (VEGFR) kan assosieres med økt blødningsrisiko. I INPULSIS-studiene med Ofev var frekvensen av pasienter som opplevde bivirkninger med blødning noe høyere i Ofev-gruppen (10,3 %) enn i placebogruppen (7,8 %). Ikke-alvorlig epistakse var den vanligste blødningshendelsen. Alvorlige blødningshendelser oppsto med lav og tilsvarende hyppighet i de to behandlingsgruppene (placebo: 1,4 %, Ofev: 1,3 %).

Pasienter med kjent risiko for blødning, inkludert pasienter som er arvelig predisponert for blødning eller pasienter som får full dose antikoagulasjonsbehandling, ble ikke inkludert i INPULSIS-studiene. Ikke-alvorlige og alvorlige tilfeller av blødning, noen med fatalt utfall, er rapportert etter markedsføring (inkludert pasienter med eller uten antikoagulasjonsbehandling, eller andre legemidler som kan forårsake blødning). Disse pasientene skal derfor kun behandles med Ofev hvis den forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen. Tilfeller av blødning rapportert etter markedsføring inkluderer men er ikke begrenset til, det gastrointestinale og respiratoriske systemet og sentralnervesystemet. Vanligst er blødninger i det gastrointestinale systemet.

Arterielle tromboemboliske hendelser

Pasienter med nylig gjennomgått myokardinfarkt eller slag, var ekskludert fra INPULSIS-studiene. Rapporter om arterielle tromboemboliske hendelser var sjeldne: 0,7 % av pasientene i placebogruppen og 2,5 % i nintedanibgruppen. Mens forekomsten av bivirkninger relatert til iskemisk hjertesykdom var balansert mellom nintedanib- og placebogruppene, opplevde en høyere prosentandel av pasientene myokardinfarkt i nintedanibgruppen (1,6 %) sammenlignet med placebogruppen (0,5 %). Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med forhøyet kardiovaskulær risiko, inkludert kjent koronarsykdom. Avbrudd i behandling bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn til eller symptomer på akutt myokardiskemi.

Venøs tromboembolisme

I INPULSIS-studiene ble det ikke observert økt risiko for venøs tromboembolisme hos pasienter behandlet med nintedanib. Basert på virkningsmekanismen til nintedanib kan pasienter ha økt risiko for tromboemboliske bivirkninger.

Gastrointestinale perforasjoner

I INPULSIS-studiene var frekvensen av pasienter med gastrointestinal perforasjon svært lav i begge behandlingsgruppene: 0 % placebo, 0,3 % Ofev (rammet to pasienter). Basert på virkningsmekanismen til nintedanib kan pasienter ha økt risiko for gastrointestinal perforasjon. Tilfeller av gastrointestinale perforasjoner, noen med fatalt utfall, er rapportert etter markedsføring. Særlig forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med tidligere abdominalkirurgi, tidligere magesår, divertikulær sykdom, eller ved samtidig bruk av kortikosteroider eller NSAID. Ofev bør kun startes opp minst 4 uker etter abdominalkirurgi. Behandling med Ofev bør seponeres permanent hos pasienter som utvikler gastrointestinal perforasjon.

Hypertensjon

Administrering av Ofev kan øke blodtrykket. Systemisk blodtrykk skal måles ved jevne mellomrom og som klinisk indisert.

Komplikasjoner med sårtilheling

Det ble ikke observert økt frekvens av svekket sårtilheling i INPULSIS-studiene. Basert på virkningsmekanismen kan nintedanib svekke sårtilhelingen. Ingen egne studier er utført for å undersøke effekten av nintedanib på sårtilheling. Behandling med Ofev bør derfor bare startes, eller i tilfelle perioperativt avbrudd, gjenopptas, basert på klinisk vurdering av adekvat sårtilheling.

Samtidig administrering med pirfenidon

I en egen farmakokinetikkstudie ble samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon undersøkt hos pasienter med IPF. Basert på disse resultatene finnes det ingen bevis for en relevant farmakokinetisk legemiddelinteraksjon mellom nintedanib og pirfenidon når disse administreres i kombinasjon (se pkt. 5.2). Ytterligere data fra fase IV INJOURNEY-studien med Ofev 150 mg to ganger daglig og med

pirfenidon som tillegg i 12 uker er beskrevet i pkt. 5.1. Tatt i betraktning det begrensede antallet pasienter, påviste denne studien kun de hyppigste bivirkningene og viste en økning i gastrointestinale bivirkninger og en trend mot en økning i hepatiske bivirkninger. På grunn av likheten i sikkerhetsprofilen for begge legemidlene kan tilleggsbivirkninger forventes, inkludert gastrointestinale og hepatiske bivirkninger. Nytt-risikobalansen for samtidig behandling med pirfenidon har ikke blitt fastslått.

Effekt på QT-intervall

Det ble ikke påvist forlenget QT med nintedanib i kliniske studier (pkt. 5.1). Ettersom noen andre tyrosinkinasehemmere er kjent for å påvirke QT, bør det utvises forsiktighet når nintedanib administreres til pasienter som kan utvikle QTc-forlengelse.

Allergisk reaksjon

Soyaprodukter i kostholdet er kjent å forårsake allergiske reaksjoner, inkludert alvorlig anafylakse, hos personer med soya-allergi. Pasienter som er allergiske overfor peanøtter har økt risiko for alvorlige reaksjoner på soyapreparater.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

P-glykoprotein (P-gp)

Nintedanib er et substrat for P-gp (se pkt. 5.2). I en legemiddelinteraksjonsstudie med samtidig administrering av den potente P-gp-hemmeren ketokonazol økte eksponeringen for nintedanib 1,61 ganger basert på AUC og 1,83 ganger basert på C_{max} . I en annen legemiddelinteraksjonsstudie med den potente P-gp induktoren rifampicin, ble eksponeringen for nintedanib redusert til 50,3 % basert på AUC og til 60,3 % basert på C_{max} ved samtidig administrering av rifampicin sammenlignet med administrering av nintedanib alene. Samtidig administrering av potente P-gp-hemmere (f.eks. ketokonazol, erytromycin eller ciklosporin) med Ofev kan øke eksponeringen overfor nintedanib. I slike tilfeller bør pasienter overvåkes nøye for tolerabilitet overfor nintedanib. Behandling av bivirkninger kan kreve avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Ofev (se pkt. 4.2).

Potente P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt) kan redusere eksponeringen for nintedanib. Valg av et alternativt legemiddel med ingen eller minimale P-gp-induserende egenskaper, bør overveies ved samtidig administrering.

Cytokrom (CYP)-enzym

Kun en liten andel av biotransformasjonen av nintedanib involverte CYP-enzym. Nintedanib og metabolitter, den frie syren BIBF 1202 og BIBF 1202-glukoronid, verken hemmet eller induserte CYP-enzym i prekliniske studier (se pkt. 5.2). Sannsynligheten for legemiddelinteraksjoner med nintedanib basert på CYP-metabolisme regnes derfor for lav.

Interaksjon med andre legemidler

Muligheten for interaksjoner mellom nintedanib og hormonelle prevensjonsmidler ble ikke studert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Nintedanib kan føre til fosterskader hos mennesker (se pkt. 5.3). Fertile kvinner bør rådes til å unngå å bli gravide mens de får behandling med Ofev og til å bruke hensiktsmessig prevensjon under behandling, og i minst 3 måneder etter siste dose med Ofev. Siden effekten av nintedanib på metabolismen og effekten av hormonelle prevensjonsmidler ikke er studert, bør barriereprevensjon brukes i tillegg for å unngå graviditet.

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av Ofev hos gravide kvinner, men prekliniske studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved bruk av dette virkestoffet (se pkt. 5.3). Da nintedanib kan føre til fosterskade også hos mennesker, skal det ikke brukes under graviditet.

Kvinnelige pasienter bør rådes til å informere legen sin dersom de blir gravide under behandling med Ofev.

Hvis pasienten blir gravid under behandling med Ofev, bør hun informeres om den potensielle faren for fosteret. Seponering av behandlingen med Ofev bør vurderes.

Amming

Det foreligger ingen data om utskillelse av nintedanib og metabolitter i morsmelk hos mennesker. Prekliniske studier viste at små mengder nintedanib og metabolitter ($\leq 0,5$ % av administrert dose) ble skilt ut i melken til diegivende rotter. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Ofev.

Fertilitet

Basert på prekliniske undersøkelser er det ingen tegn på nedsettelse av mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Subkroniske og kroniske toksisitetsstudier viser ingen holdepunkter for at fertilitet hos hunnrotter reduseres ved systemiske eksponeringsnivåer tilsvarende maksimal anbefalt human dose (MRHD) på 150 mg to ganger daglig (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ofev har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner under behandling med Ofev.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Nintedanib er studert i kliniske studier av 1529 pasienter med IPF. Sikkerhetsdata angitt nedenfor er basert på to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase III-studier av 1061 pasienter hvor behandling med 150 mg nintedanib to ganger daglig ble sammenlignet med placebo i 52 uker (INPULSIS-1 og INPULSIS-2), og på data observert i perioden etter markedsføring.

De hyppigst rapporterte bivirkningene assosiert med bruk av nintedanib omfattet diaré, kvalme og oppkast, abdominalsmerter, nedsatt appetitt, vekttap og økte leverenzymverdier.

For behandling av utvalgte bivirkninger, se også pkt. 4.4.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabellen under gir et sammendrag av bivirkningene etter MedDRA-organklasser og frekvenskategori.

Tabell 1 oppsummerer frekvensen av bivirkninger som ble rapportert i nintedanibgruppen (638 pasienter), samlet fra de to placebokontrollerte, kliniske fase III-studiene av 52 ukers varighet eller fra perioden etter markedsføring.

Frekvenskategorier defineres ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Sammendrag av bivirkninger etter frekvenskategori

Frekvens	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 < 1/100)	Ikke kjent
Organklassesytem				
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vekttap, nedsatt appetitt	Dehydrering	
Hjertesykdommer			Myokardinfarkt	
Karsykdommer		Blødning (se pkt. 4.4)	Hypertensjon	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme, abdominalsmerter	Oppkast	Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier	Økte leverenzymmer	Økt alaninaminotransferase (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT), økt gammaglutamyltransferase (GGT)	Legemiddel-indusert leverskade, hyperbilirubinemi, økt alkalisk fosfatase (ALP) i blodet	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Kløe	
Sykdommer i nyre og urinveier				Nyresvikt (se pkt. 4.4)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*Diaré*

Diaré ble rapportert hos 62,4 % av pasientene behandlet med nintedanib. Bivirkningen ble rapportert som alvorlig hos 3,3 % av pasientene behandlet med nintedanib. Over to tredjedeler av pasientene som opplevde diaré rapporterte symptomstart allerede i løpet av de første tre behandlingsmånedene. Diaré førte til permanent seponering av behandlingen hos 4,4 % av pasientene. Ellers ble bivirkningene håndtert ved behandling av diaré, dosereduksjon eller behandlingsavbrudd (se pkt. 4.4).

Økte leverenzymmer

Økte leverenzymmer (se pkt. 4.4) ble rapportert hos 13,6 % av pasientene behandlet med nintedanib. Økningen var reversibel, og ikke forbundet med klinisk manifestert leversykdom.

For ytterligere informasjon om spesielle populasjoner, anbefalte tiltak og dosejusteringer ved diaré og økte leverenzymmer, se henholdsvis pkt. 4.4 og 4.2.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk antidot eller behandling av overdosering med Ofev. To pasienter i onkologiprogrammet fikk en overdose på maksimalt 600 mg to ganger daglig i opptil åtte dager. Observerte bivirkninger var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til nintedanib, dvs. økte leverenzymer og gastrointestinale symptomer. Begge pasientene kom seg igjen fra disse bivirkningene. I INPULSIS-studiene ble én pasient ved et uhell eksponert for en dose på 600 mg daglig i totalt 21 dager. En ikke-alvorlig bivirkning (nasofaryngitt) oppsto og forsvant i løpet av perioden med feildosering, uten andre rapporterte bivirkninger. Ved overdosering bør behandlingen avbrytes og generell støttebehandling iverksettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E31

Virkningsmekanisme

Nintedanib er en småmolekylær tyrosinkinasehemmer som inkluderer blodplatederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR) α og β , fibroblast vekstfaktorreseptor (FGFR) 1-3, og VEGFR 1-3. Nintedanib bindes kompetitivt til adenosintrifosfat (ATP)-bindingssetet på disse reseptorene og blokkerer intracellulær signaloverføring. I tillegg hemmer nintedanib Flt-3 (Fms-lignende tyrosinproteinkinase), Lck (lymfocyttspesifikk tyrosinproteinkinase), Lyn (tyrosinproteinkinase lyn) og Src (protoonkogen tyrosinproteinkinase src)-kinaser.

Farmakodynamiske effekter

Nintedanib hemmer aktiveringen av FGFR- og PDGFR-nedstrømssignaler som er særlig involvert i proliferasjon, migrasjon og differensiering av lungefibroblaster/myofibroblaster, de viktigste cellene i patologien for idiopatisk lungefibrose. Den potensielle effekten av VEGFR-hemming av nintedanib og den antiangiogene aktiviteten til nintedanib på IPF-patologi er foreløpig ikke fullstendig klarlagt. I prekliniske sykdomsmodeller av lungefibrose utviser nintedanib potent antifibrotisk og antiinflammatorisk aktivitet. Nintedanib hemmer proliferasjon, migrasjon og fibroblast-til-myofibroblast-transformasjon av humane lungefibroblaster fra pasienter med IPF.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten av nintedanib er undersøkt hos pasienter med IPF i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase III-studier med identisk design (INPULSIS-1 (1199.32) og INPULSIS-2 (1199.34)). Pasienter med FVC < 50 % av forventet verdi eller CO diffusjonskapasitet (DLCO korrigert for hemoglobin) < 30 % av forventet verdi ved utgangsnivået, var ekskludert fra studiene. Pasientene ble randomisert i forholdet 3:2 til behandling med 150 mg Ofev eller placebo to ganger daglig i 52 uker.

Primært endepunkt var den årlige reduksjonshastigheten av forsert vitalkapasitet (FVC). De viktigste sekundære endepunktene var endring fra utgangsnivået i totalscore på *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) ved 52 uker og tiden til første akutte IPF-eksaserbasjon.

Årlig reduksjonshastighet av FVC

Den årlige reduksjonshastigheten av FVC (i ml) var signifikant redusert hos pasienter som fikk nintedanib sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Behandlingseffekten var tilsvarende i begge studiene. Se tabell 2 for individuelle og samlede studieresultater.

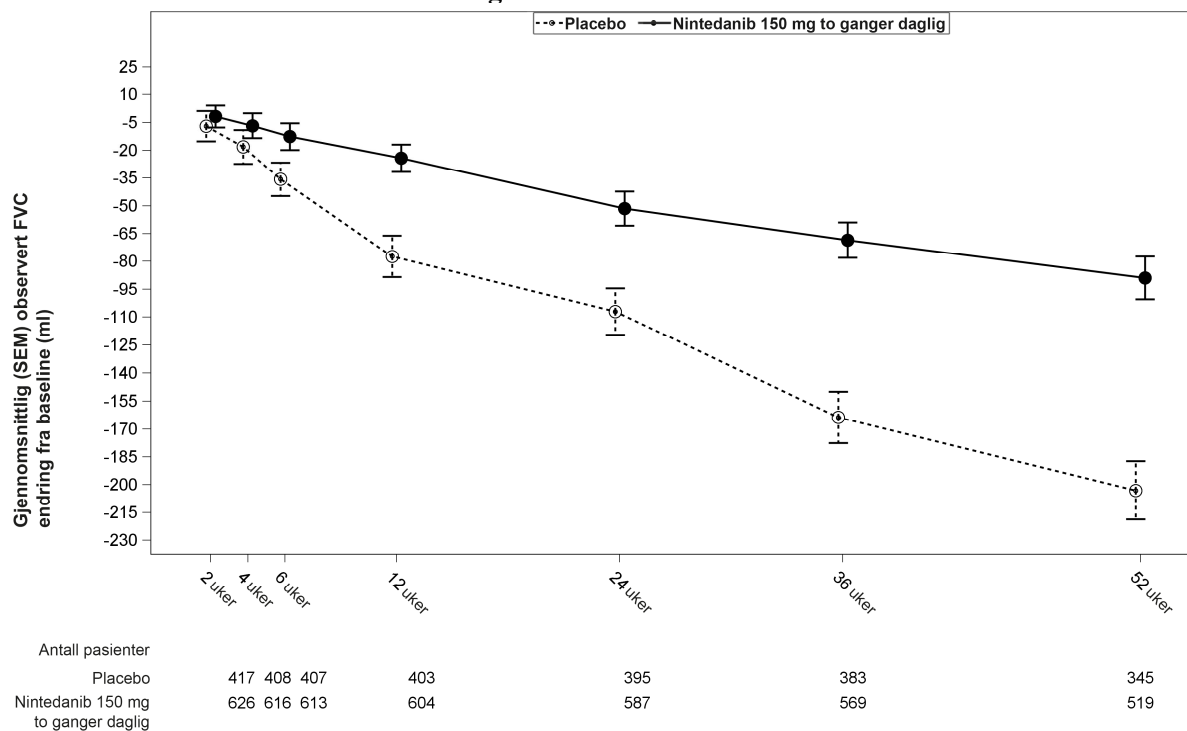
Tabell 2: Årlig reduksjonshastighet av FVC (ml) i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og samlede data av disse - alle pasienter som har fått minst en dose studiemedisin («treated set»)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	204	309	219	329	423	638
Reduksjonshastighet ¹ (SE) over 52 uker	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Sammenligning med placebo						
Forskjell ¹		125,3		93,7		109,9
95 % KI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p-verdi		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Beregnet basert på en tilfeldig koeffisient-regresjonsmodell. KI: konfidensintervall						

Robustheten av nintedanibs effekt i å redusere årlig reduksjonshastighet av FVC ble bekreftet i alle prespesifiserte sensitivitetsanalyser. Hos pasienter med manglende data forutsetter primæranalysen at reduksjonen i FVC etter siste observerte verdi vil være tilsvarende reduksjonen hos andre pasienter i samme behandlingsgruppe. I en sensitivitetsanalyse som forutsatte at pasienter med manglende data ved uke 52 ville ha den samme reduksjonen i FVC etter siste observerte verdi som placebopasienter, var den justerte forskjellen i årlig reduksjonshastighet mellom nintedanib og placebo 113,9 ml/år (95 % KI 69,2, 158,5) i INPULSIS-1 og 83,3 ml/år (95 % KI 37,6, 129,0) i INPULSIS-2.

I tillegg ble lignende effekter observert ved andre endepunkter for lungefunksjon, f.eks. endring fra utgangsnivået av FVC ved uke 52 og FVC-responderanalyser. Dette gir ytterligere holdepunkter for effekten av nintedanib i å bremse sykdomsprogresjonen. Se figur 1 for endring fra utgangsnivået over tid i begge behandlingsgrupper, basert på samlede analyser fra studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2.

Figur 1: Gjennomsnittlig (SEM) observert FVC-endring fra utgangsnivået (ml) over tid, studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet



bid = to ganger daglig

FVC-responderanalyse

I begge INPULSIS-studiene var andelen av FVC-respondere, definert som pasienter med en absolutt reduksjon av FVC % forventet som maksimalt 5 % (en terskel som indikerer økt mortalitetsrisiko ved IPF), signifikant høyere i nintedanibgruppen sammenlignet med placebo. Lignende resultater ble observert i analyser ved bruk av en konservativ terskel på 10 %. Se tabell 3 for individuelle og samlede studieresultater.

Tabell 3: Andel FVC-respondere ved 52 uker i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og samlede data av disse - «treated set»

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	204	309	219	329	423	638
5 % terskel						
Antall (%) FVC-respondere ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Sammenligning med placebo						
Odds ratio		1,85		1,79		1,84
95 % KI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p-verdi ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % terskel						
Antall (%) FVC-respondere ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Sammenligning med placebo						
Odds ratio		1,91		1,29		1,58
95 % KI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-verdi ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Responderpasienter er pasienter med ingen absolutt reduksjon på mer enn 5 % eller mer enn 10 % i forventet FVC %, avhengig av terskelen og med FVC-evaluering ved 52 uker.

² Basert på en logistisk regresjon.

Tid til progresjon (≥ 10 % absolutt reduksjon i forventet % FVC eller død)

I begge INPULSIS-studiene var risikoen for progresjon statistisk signifikant redusert hos pasienter behandlet med nintedanib sammenlignet med placebo. I den samlede analysen var HR 0,60, noe som antyder 40 % reduksjon i risiko for progresjon hos pasienter behandlet med nintedanib sammenlignet med placebo.

Tabell 4: Frekvens av pasienter med ≥ 10 % absolutt reduksjon i forventet % FVC eller død over 52 uker og tid til progresjon i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og samlede data av disse - «treated set»

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall med risiko	204	309	219	329	423	638
Pasienter med hendelser, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Sammenligning med placebo ¹						
p-verdi 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 Basert på data samlet inn opptil 372 dager (52 uker + 7 dagers margin). ² Basert på en Log-rank-test. ³ Basert på en Cox-regresjonsmodell.						

Endring fra utgangsnivået i SGRQ-totalscore ved uke 52

SGRQ-totalscore som måler helse relatert livskvalitet (HRQoL) ble analysert ved 52 uker. I INPULSIS-2 opplevde pasienter som fikk placebo en større økning fra utgangsnivået i SGRQ-totalscore sammenlignet med pasienter som fikk nintedanib 150 mg to ganger daglig. Reduksjonen i HRQoL var mindre i nintedanibgruppen. Forskjellen mellom behandlingsgruppene var statistisk signifikant (-2,69; 95 % KI: -4,95, -0,43, p=0,0197).

I INPULSIS-1 var økningen fra utgangsnivået i SGRQ-totalscore ved uke 52 sammenlignbar mellom nintedanib og placebo (forskjell mellom behandlingsgrupper: -0,05; 95 % KI: -2,50, 2,40, p=0,9657). I den samlede analysen av INPULSIS-studiene var den estimerte gjennomsnittlige endringen fra utgangsnivået til uke 52 i SGRQ-totalscore mindre i nintedanibgruppen (3,53) enn i placebogruppen (4,96), med en forskjell mellom behandlingsgruppene på -1,43 (95 % KI: -3,09, 0,23, p=0,0923). Totalt er effekten av nintedanib på helse relatert livskvalitet målt ved SGRQ-totalscore moderat, men indikerer mindre forverring sammenlignet med placebo.

Tid til første akutte IPF-eksaserbasjon

I INPULSIS-2-studien var risikoen for første akutte IPF-eksaserbasjon over 52 uker signifikant redusert hos pasienter som fikk nintedanib sammenlignet med placebo. I INPULSIS-1-studien var det ingen forskjell mellom behandlingsgruppene. I den samlede analysen av INPULSIS-studiene ble en numerisk lavere risiko for første akutte eksaserbasjon observert hos pasienter som fikk nintedanib sammenlignet med placebo. Se tabell 5 for individuelle og samlede studieresultater.

Tabell 5: Frekvens av pasienter med akutte IPF-eksaserbasjoner over 52 uker og analyse av tid til første eksaserbasjon basert på utprøverrapporterte hendelser i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2, og samlede data av disse - «treated set»

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall med risiko	204	309	219	329	423	638
Pasienter med hendelser, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Sammenligning med placebo ¹						
p-verdi 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 Basert på data samlet inn opptil 372 dager (52 uker + 7 dagers margin). ² Basert på en Log-rank-test. ³ Basert på en Cox-regresjonsmodell.						

Alle hendelser forbundet med akutt IPF-eksaserbasjon rapportert av utprøveren ble evaluert av en blindet evalueringskomite. En prespesifisert sensitivitetsanalyse av tiden til første 'bekreftede' eller 'mistenkte' akutte IPF-eksaserbasjon ble utført på de samlede data. Frekvensen av pasienter med minst 1 bekreftet eksaserbasjon i løpet av 52 uker var lavere i nintedanib-gruppen (1,9 % av pasientene) enn i placebogruppen (5,7 % av pasientene). Analyse av tiden til hendelse for de bekreftede eksaserbasjonshendelsene ved bruk av samlede data ga en hazard ratio (HR) på 0,32 (95 % KI 0,16, 0,65, p=0,0010). Dette indikerte at risikoen for å få en første akutt fastslått IPF-eksaserbasjon var statistisk signifikant lavere i nintedanibgruppen enn i placebogruppen ved ethvert tidspunkt.

Overlevelsesanalyse

I den prespesifiserte samlede analysen av overlevelsesdata fra INPULSIS-studiene var samlet mortalitet over 52 uker lavere i nintedanibgruppen (5,5 %) sammenlignet med placebogruppen (7,8 %). Analysen av tid til dødsfall viste en HR på 0,70 (95 % KI 0,43, 1,12, p =0,1399). Resultatene fra alle overlevelsesendepunkter (som mortalitet under behandling og respiratorisk mortalitet) viste en konsekvent numerisk forskjell til fordel for nintedanib.

Tabell 6: Mortalitet uavhengig av årsak over 52 uker i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2, og samlede data fra disse - «treated set»

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall med risiko	204	309	219	329	423	638
Pasienter med hendelser, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Sammenligning med placebo ¹						
p-verdi 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 Basert på data samlet inn opptil 372 dager (52 uker + 7 dagers margin). ² Basert på en Log-rank-test. ³ Basert på en Cox-regresjonsmodell.						

Understøttende bevis fra resultatene i fase II-studien (1199.30) med 150 mg Ofev to ganger daglig
Ytterligere bevis for effekt kommer fra den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, dosefinnende fase II-studien, inkludert en dosegruppe med 150 mg nintedanib to ganger daglig.

Det primære endepunktet, reduksjonshastighet av FVC over 52 uker, var lavere i nintedanibgruppen (0,060 liter/år, n=84) enn i placebogruppen (0,190 liter/år, n=83). Den estimerte forskjellen mellom behandlingsgruppene var 0,131 liter/år (95 % KI 0,027, 0,235). Forskjellen mellom behandlingsgruppene nådde nominell statistisk signifikans (p=0,0136).

Den estimerte gjennomsnittlige endringen fra utgangsnivået i SGRQ-totalscore ved 52 uker var 5,46 for placebo, som indikerte forverret helse relatert livskvalitet, og -0,66 for nintedanib, som indikerte stabil helse relatert livskvalitet. Den estimerte gjennomsnittlige forskjellen mellom nintedanib og placebo var -6,12 (95 % KI: -10,57, -1,67, p=0,0071).

Antall pasienter med akutte IPF-eksaserbasjoner over 52 uker var lavere i nintedanibgruppen (2,3 %, n=86) sammenlignet med placebo (13,8 %, n=87). Estimert hazard ratio for nintedanib versus placebo var 0,16 (95 % KI 0,04, 0,71, p=0,0054).

Ytterligere data fra fase IV INJOURNEY-studien med Ofev 150 mg to ganger daglig med pirfenidon som tillegg:

Samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon ble undersøkt i en åpen, randomisert utforskende studie av nintedanib 150 mg to ganger daglig med pirfenidon som tillegg (titrert til 801 mg tre ganger daglig) sammenlignet med nintedanib 150 mg to ganger daglig alene hos 105 randomisert pasienter i 12 uker. Det primære endepunktet var prosentandelen pasienter med gastrointestinale bivirkninger fra baseline til uke 12. Gastrointestinale bivirkninger var hyppige og på linje med den etablerte sikkerhetsprofilen for hver komponent. Diaré, kvalme og oppkast var de hyppigste bivirkningene rapportert henholdsvis hos 20 (37,7 %) versus 16 (31,4 %), hos 22 (41,5 %) versus 6 (11,8 %) og hos 15 (28,3 %) versus 6 (11,8 %) pasienter behandlet med pirfenidon som tillegg til nintedanib versus nintedanib alene.

Gjennomsnittlige (SE, standardfeil) absolutte endringer fra baseline i FVC ved uke 12 var -13,3 (17,4) ml hos pasienter behandlet med nintedanib med pirfenidon som tillegg (n=48) sammenlignet med -40,9 (31,4) ml hos pasienter behandlet med nintedanib alene (n=44).

QT-intervall

I en egen studie av pasienter med nyrecellekreft ble QT/QTc-målinger registrert, og viste at en oral enkelt dose på 200 mg nintedanib eller gjentatte orale doser på 200 mg nintedanib to ganger daglig i 15 dager ikke førte til forlengelse av QTcF-intervallet.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ofev i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen i IPF (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Nintedanib nådde maksimale plasmakonsentrasjoner ca. 2-4 timer etter oral administrering som myk gelatinkapsel under ikke-fastende forhold (variasjonsbredde 0,5-8 timer). Den absolutte biotilgjengeligheten av en 100 mg dose var 4,69 % (90 % KI 3,615-6,078) hos friske frivillige. Absorpsjon og biotilgjengelighet reduseres med transportøreffekter og betydelig førstepassasjemetabolisme. Doseproporsjonalitet ble vist ved økning av nintedanibeksponering (doseområde 50–450 mg én gang daglig og 150–300 mg to ganger daglig). Plasmakonsentrasjoner ved steady state ble oppnådd senest én uke etter dosering.

Etter matinntak økte eksponering for nintedanib med ca. 20 % sammenlignet med administrering under fastende forhold (KI 95,3-152,5 %) og absorpsjonen ble forsinket (median t_{\max} fastende: 2,00 timer, ikke-fastende: 3,98 timer).

Distribusjon

Nintedanib følger minst tofasert disposisjonskinetikk. Etter intravenøs infusjon ble det observert et høyt distribusjonsvolum (V_{ss} : 1050 l, 45,0 % gCV).

Proteinbindingen av nintedanib *in vitro* i humant plasma var høy, med en bundet fraksjon på 97,8 %. Serumalbumin anses for å være det viktigste bindingsprotein. Nintedanib distribueres først og fremst i plasma med et blod-til-plasma-forhold på 0,869.

Biotransformasjon

Den primære metabolske reaksjonen for nintedanib er hydrolytisk esterasespalting til den frie syren BIBF 1202. Deretter glukuronideres BIBF 1202 ved hjelp av uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferase-enzymet (UGT), dvs. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 og UGT 1A10 til BIBF 1202 glukuronid.

Bare en mindre del av biotransformasjonen av nintedanib gikk via CYP-veier, der CYP 3A4 var det dominerende enzymet. Den dominerende CYP-avhengige metabolitten kunne ikke påvises i plasma i den humane ADME-studien. *In vitro* utgjorde den CYP-avhengige metabolismen ca. 5 %, sammenlignet med ca. 25 % esterspaltning. Nintedanib, BIBF 1202 og BIBF 1202 glukuronid verken hemmet eller induiserte CYP-enzymet i prekliniske studier. Legemiddelinteraksjoner mellom nintedanib og CYP-substrater, CYP-hemmere eller CYP-induktorer forventes derfor ikke.

Eliminasjon

Total plasma clearance etter intravenøs infusjon var høy (Cl 1390 ml/min, 28,8 % gCV). Urinutskillelsen av uendret virkestoff innen 48 timer var ca. 0,05 % av dosen (31,5 % gCV) etter oral administrering og ca. 1,4 % av dosen (24,2 % gCV) etter intravenøs administrering. Renal clearance var 20 ml/min (32,6 gCV). Den dominerende eliminasjonsveien for legemiddel-relatert radioaktivitet etter oral administrering av [¹⁴C] nintedanib var via feces/galle (93,4 % av dosen, 2,61 % gCV). Renal utskillelse bidro i liten grad til total clearance (0,649 % av dosen, 26,3 % gCV). Den samlede utskillelsen ble ansett som fullstendig (over 90 %) 4 dager etter dosering. Den terminale halveringstiden for nintedanib var 10 til 15 timer (gCV % ca. 50 %).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til nintedanib kan anses som lineær med hensyn på tid (dvs. enkeltdosedata kan ekstrapoleres til data ved gjentatt dosering). Akkumulering ved gjentatt administrering var 1,04-ganger for C_{\max} og 1,38-ganger for AUC_{τ} . Bunnkonsentrasjoner for nintedanib forble stabile i mer enn ett år.

Transport

Nintedanib er et substrat for P-gp. Se pkt. 4.5 for interaksjonspotensialet til nintedanib med denne transportøren. Nintedanib er vist å ikke være et substrat for eller en hemmer av OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eller MRP-2 *in vitro*. Nintedanib var heller ikke substrat for BCRP. Kun et svakt hemmende potensiale på OCT-1, BCRP og P-gp ble observert *in vitro*, noe som anses for å være av liten klinisk relevans. Det samme gjelder for nintedanib som substrat for OCT-1.

Populasjonsfarmakokinetisk analyse hos spesielle pasientgrupper

De farmakokinetiske egenskapene til nintedanib var tilsvarende hos friske frivillige, pasienter med IPF og kreftpasienter. Basert på resultatene fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse av pasienter med IPF og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (n=1191) og beskrivende undersøkelser, ble eksponering for nintedanib ikke påvirket av kjønn (kroppvektskorrigert), mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (beregnet ved kreatininclearance), alkoholinntak eller P-gp-genotype. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste moderate effekter etter eksponering for nintedanib, avhengig av alder, kroppsvekt og etnisitet (se nedenfor). Basert på den høye interindividuelle variabiliteten for eksponering, anses observerte moderate effekter ikke som klinisk relevante (se pkt. 4.4).

Alder

Eksponering for nintedanib økte lineært med alderen. $AUC_{\tau,ss}$ falt med 16 % for en 45 år gammel pasient, og økte med 13 % for en 76 år gammel pasient i forhold til en pasient med median alder på 62 år. Aldersområdet som ble dekket av analysen var 29 til 85 år og ca. 5 % av populasjonen var eldre enn 75 år. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk modell, ble det sett en økning i eksponeringen for nintedanib på omtrent 20-25 % hos pasienter ≥ 75 år sammenlignet med pasienter under 65 år

Studier hos pediatriske populasjoner har ikke blitt utført.

Kroppsvekt

En omvendt korrelasjon mellom kroppsvekt og eksponering for nintedanib ble observert. $AUC_{\tau,ss}$ økte med 25 % for en pasient på 50 kg (5 persentil) og falt med 19 % for en pasient på 100 kg (95 persentil) i forhold til en pasient med median vekt på 71,5 kg.

Etnisitet

Den gjennomsnittlige eksponeringen for nintedanib i populasjonene var 33–50 % høyere hos kinesiske, taiwanske og indiske pasienter og 16 % høyere hos japanske pasienter, mens den var 16–22 % lavere hos koreanske sammenlignet med kaukasere (korrigert for kroppsvekt). Data fra svarte individer var meget begrenset, men i samme område som for kaukasere.

Nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdose, fase I-studie sammenlignet med friske frivillige, var eksponeringen for nintedanib, basert på C_{max} og AUC, 2,2 ganger høyere hos frivillige med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A; 90 % KI var 1,3 – 3,7 for C_{max} og 1,2 – 3,8 for AUC). Hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B), var eksponeringen henholdsvis 7,6 ganger høyere basert på C_{max} (90 % KI 4,4 – 13,2) og 8,7 ganger høyere (90 % KI 5,7 - 13,1) basert på AUC, sammenlignet med friske frivillige. Personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) er ikke undersøkt.

Samtidig behandling med pirfenidon

I en egen farmakokinetikkstudie ble samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon undersøkt hos pasienter med IPF. Gruppe 1 fikk en enkeltdose med 150 mg nintedanib før og etter opptitrering til 801 mg pirfenidon tre ganger daglig ved steady state (N=20 behandlede pasienter). Gruppe 2 fikk steady state behandling med 801 mg pirfenidon tre ganger daglig og hadde farmakokinetisk profilering før og etter minst 7 dager med samtidig behandling med 150 mg nintedanib to ganger daglig (N=17 behandlede pasienter). I gruppe 1 var justert geometrisk gjennomsnittlig forholdstall (90 % KI) henholdsvis 93 % (57 %-151 %) og 96 % (70 %-131 %) for C_{max} og AUC_{0-tz} for nintedanib (n=12 for intraindividuell sammenligning). I gruppe 2 var justert geometrisk gjennomsnittlig forholdstall (90 % KI) henholdsvis 97 % (86 %-110 %) og 95 % (86 %-106 %) for $C_{max,ss}$ og $AUC_{\tau,ss}$ for pirfenidon (n=12 for intraindividuell sammenligning).

Basert på disse resultatene finnes det ingen bevis på en relevant farmakokinetisk legemiddelinteraksjon mellom nintedanib og pirfenidon når disse administreres i kombinasjon (se pkt. 4.4)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksikologi

Toksisitetsstudier med enkelt doser hos rotter og mus indikerte et lavt akutt toksisk potensiale for nintedanib. I studier av toksitetstester med gjentatt dosering hos rotter, var bivirkningene (f.eks. fortykkelse av epifyseskiver, lesjoner i fortennene) for det meste relatert til virkningsmekanismen (f.eks., VEGFR-2 hemming) for nintedanib. Disse endringene er kjent fra andre VEGFR-2 hemmere og kan anses som klasseeffekter.

Diaré og oppkast ledsaget av redusert matinntak og tap av kroppsvekt ble observert i toksitetsstudier hos ikke-gnagere.

Det var ingen tegn til leverenzymøkninger hos rotter, hunder og cynomolgusaper. Svake økninger i leverenzym, som ikke skyldtes alvorlige bivirkninger som diaré, ble bare observert hos Rhesus-aper.

Reproduksjonstoksitet

Hos rotter ble embryo-føtal dødelighet og teratogene effekter observert ved eksponeringsnivåer lavere enn human eksponering ved MRHD på 150 mg to ganger daglig. Effekter på utviklingen av aksialskjelettet og på utviklingen av de store arteriene ble også sett ved subterapeutiske eksponeringsnivåer.

Hos kanin ble embryoføtal dødelighet og teratogene effekter observert ved en eksponering ca. 3 ganger høyere enn ved MRHD, men mulige effekter på embryoføtal utvikling av aksialskjelettet og hjertet ble observert allerede ved en eksponering under den ved MRHD på 150 mg to ganger daglig.

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter ble effekter på pre- og postnatal utvikling observert ved en eksponering lavere enn MRHD.

En studie på fertilitet hos hanner og tidlig embryoutvikling inntil implantering hos rotter viste ikke effekter på reproduksjonssystemet og fertilitet hos hannrotter.

Hos rotter ble små mengder med radiomerket nintedanib og/eller metabolitter utskilt i melken ($\leq 0,5$ % av den administrerte dosen).

De 2-årige karsinogenisitetsstudiene i mus og rotter viste ingen holdepunkter for karsinogent potensiale av nintedanib.

Gentoksisitetsstudier viste ikke mutagent potensiale for nintedanib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

triglyserider av middels kjedelengde
hardfett
lecitin (soya) (E322)

Kapselskall

gelatin
glyserol (85 %)
titandioksid (E171)

jernoksid, rødt (E172)
jernoksid, gult (E172)

Svart blekk

skjellakk
jernoksid, svart (E172)
propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ofev 100 mg myke kapsler/Ofev 150 mg myke kapsler leveres i følgende pakningsstørrelser:
- 30 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endose blisterpakninger
- 60 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endose blisterpakninger

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002
EU/1/14/979/003
EU/1/14/979/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. januar 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ofev 100 mg myke kapsler
nintedanib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 100 mg nintedanib (som esilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 myke kapsler
60 x 1 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ofev 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ofev 150 mg myke kapsler
nintedanib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 150 mg nintedanib (som esilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 x 1 myke kapsler
60 x 1 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ofev 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å
identifisere legemidlet]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ofev 100 mg kapsler
nintedanib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ofev 150 mg kapsler
nintedanib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Skal ikke åpnes før bruk.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ofev 100 mg myke kapsler nintedanib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ofev er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ofev
3. Hvordan du bruker Ofev
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ofev
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ofev er og hva det brukes mot

Ofev inneholder virkestoffet nintedanib, og brukes til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF).

IPF er en tilstand der vevet i lungene blir tykt, stivt og arrete over tid. Arrdannelsen reduserer evnen til å transportere oksygen fra lungene og inn i blodbanen, slik at det blir vanskelig å puste dypt. Ofev bidrar til å redusere arrdannelse og stivhet i lungene.

2. Hva du må vite før du bruker Ofev

Bruk ikke Ofev:

- dersom du er allergisk overfor nintedanib, peanøtter eller soya, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ofev,

- dersom du har eller har hatt leverproblemer
- dersom du har eller har hatt nyreproblemer
- dersom du har eller har hatt blødningsproblemer
- dersom du tar blodfortynnende legemidler (som warfarin, fenprokumon eller heparin) for å unngå blodpropp
- dersom du tar pirfenidon da dette kan øke risikoen for diaré, kvalme, oppkast og leverproblemer
- dersom du har eller har hatt problemer med hjertet (som hjerteinfarkt)
- dersom du nylig har gjennomgått en operasjon. Nintedanib kan påvirke måten sårene dine leges på. Derfor vil behandling med Ofev normalt avbrytes dersom du skal opereres. Legen din vil avgjøre når du skal gjenoppta behandling med dette legemidlet.

Basert på denne informasjonen kan legen ta enkelte blodprøver, for eksempel for å undersøke leverfunksjonen. Legen din vil snakke med deg om resultatene av disse testene og avgjøre om du kan bruke Ofev.

Informér legen din umiddelbart når du tar dette legemidlet

- dersom du får diaré. Tidlig behandling av diaré er viktig (se avsnitt 4)
- dersom du kaster opp eller føler deg kvalm
- dersom du har uforklarlige symptomer som at huden eller den hvite delen av øynene dine blir gulaktig (gulsott), mørk eller brun (tefarget) urin, smerter øverst på høyre side av mageområdet (abdomen), at du blør eller får blåmerker lettere enn normalt, eller føler deg trett. Dette kan være symptomer på alvorlige leverproblemer.
- dersom du har sterke smerter i magen, feber, frysninger, kvalme, oppkast eller stram mage eller oppblåsthet, da dette kan være symptomer på et hull i tarmveggen ("gastrointestinal perforasjon"). Fortell det også til legen din dersom du tidligere har hatt magesår eller divertikulær sykdom eller dersom du samtidig behandles med anti-inflammatoriske legemidler (NSAID) (brukes til å behandle smerte og hevelser) eller steroider (brukes til å behandle betennelser og allergi), da disse kan øke risikoen.
- dersom du har smerter, hevelse, rødhet, varme i et ben, da dette kan være symptomer på blodpropp i en av venene (en type blodåre)
- dersom du har trykk i brystet eller smerter, spesielt på venstre side av kroppen, smerter i nakke, kjeve, skulder eller arm, rask hjerterytme, kortpustethet, kvalme eller oppkast, da dette kan være symptomer på hjerteinfarkt
- dersom du får en kraftig blødning

Barn og ungdom

Ofev skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Ofev

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Ofev kan reagere med andre legemidler. Følgende er eksempler på legemidler som kan øke mengden av nintedanib i blodet og dermed øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4):

- et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner (ketokonazol)
- et legemiddel som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (erytromycin)
- et legemiddel som påvirker immunsystemet ditt (ciklosporin)

Følgende er eksempler på legemidler som kan redusere mengden av nintedanib i blodet ditt, og dermed redusere effekten av Ofev:

- et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose (rifampicin)
- legemidler som brukes til å behandle epilepsi (karbamazepin, fenytoin)
- et naturlegemiddel til behandling av depresjon (johannesurt)

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke ta dette legemidlet under graviditet, da det kan skade det ufødte barnet og forårsake fødselsskader.

Kvinner som kan bli gravide må bruke en effektiv kombinasjon av prevensjonsmetoder, inkludert barriereprevensjon som tilleggsprevensjon, mens de tar Ofev og i minst 3 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du bør snakke med legen om hvilke prevensjonsmetoder som er best for deg.

Rådfør deg umiddelbart med lege eller apotek dersom du blir gravid under behandlingen med Ofev.

Du skal ikke amme under behandling med Ofev, siden det kan være en risiko for skader på barnet som ammes.

Kjøring og bruk av maskiner

Ofev har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel.

Ofev inneholder soyalecitin

Hvis du er allergisk overfor soya eller peanøtter, skal du ikke bruke dette legemidlet (se avsnitt 2).

3. Hvordan du bruker Ofev

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én kapsel på 100 mg to ganger daglig (totalt 200 mg daglig). Ta kapslene med 12 timers mellomrom til omtrent samme tid hver dag, for eksempel én kapsel om morgenen og én kapsel om kvelden. Dette sikrer at en jevn mengde med nintedanib opprettholdes i blodbanen din. Kapslene svelges hele med vann og må ikke tygges eller knuses. Det anbefales at du tar kapslene sammen med mat, dvs. under eller straks før eller etter et måltid.

Ikke ta mer enn den anbefalte dosen på to 100 mg kapsler med Ofev daglig.

Hvis du ikke tåler den anbefalte dosen på to 100 mg kapsler med Ofev daglig (se mulige bivirkninger i avsnitt 4), kan legen råde deg til å slutte med dette legemidlet. Ikke reduser dosen eller avslutt behandlingen selv uten først å ta kontakt med lege.

Dersom du tar for mye av Ofev

Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Ofev

Du må ikke ta to kapsler samtidig hvis du har glemt å ta den forrige dosen. Du bør ta den neste 100 mg dosen med Ofev som planlagt ved neste tidspunkt som er anbefalt av legen din eller apoteket.

Dersom du avbryter behandling med Ofev

Rådfør deg med lege før du avbryter behandlingen med Ofev. Det er viktig å bruke dette legemidlet hver dag, så lenge legen din foreskriver det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må være spesielt oppmerksom dersom du får følgende bivirkninger under behandling med Ofev:

Diaré (*svært vanlig, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*):

Diaré kan føre til dehydrering, som er tap av væske og viktige salter (elektrolytter, som natrium eller kalium) fra kroppen din. Drikk rikelig med vann ved første tegn til diaré og ta straks kontakt med lege. Start egnet behandling av diaré, f.eks. med loperamid, så snart som mulig.

Følgende andre bivirkninger ble observert under behandling med dette legemidlet:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme

- smerter i magen (bukken)
- unormale leverprøver

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- oppkast
- tap av matlyst
- vekttap
- blødning
- utslett

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- alvorlige leverproblemer
- lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- gulsott, som er gulfarging av huden og det hvite i øynene på grunn av høye bilirubinnivåer
- kløe
- hjerteinfarkt

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- nyresvikt

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ofev

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at blisterpakningen som inneholder kapslene er åpnet eller en kapsel er ødelagt.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ofev

- Virkestoff er nintedanib. Hver myke kapsel inneholder 100 mg nintedanib (som esilat).
- Andre innholdsstoffer er:

Kapselinhold:	Triglyserider av middels kjedelengde, hardfett, soyalecitin (E322)
Kapselskall:	Gelatin, glyserol (85 %), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172)
Trykkblekk:	Sjellakk, svart jernoksid (E172), propylenglykol (E1520)

Hvordan Ofev ser ut og innholdet i pakningen

Ofev 100 mg myke kapsler er ferskenfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler av myk gelatin, merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og tallet "100" i svart på den ene siden.

Det finnes to pakningsstørrelser av Ofev 100 mg myke kapsler:

- 30 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endose blisterpakninger
- 60 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endose blisterpakninger

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ofev 150 mg myke kapsler nintedanib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ofev er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ofev
3. Hvordan du bruker Ofev
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ofev
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ofev er og hva det brukes mot

Ofev inneholder virkestoffet nintedanib, og brukes til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF).

IPF er en tilstand der vevet i lungene blir tykt, stivt og arrete over tid. Arrdannelsen reduserer evnen til å transportere oksygen fra lungene og inn i blodbanen, slik at det blir vanskelig å puste dypt. Ofev bidrar til å redusere arrdannelse og stivhet i lungene.

2. Hva du må vite før du bruker Ofev

Bruk ikke Ofev:

- dersom du er allergisk overfor nintedanib, peanøtter eller soya, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ofev,

- dersom du har eller har hatt leverproblemer
- dersom du har eller har hatt nyreproblemer
- dersom du har eller har hatt blødningsproblemer
- dersom du tar blodfortynnende legemidler (som warfarin, fenprokumon eller heparin) for å unngå blodpropp
- dersom du tar pirfenidon da dette kan øke risikoen for diaré, kvalme, oppkast og leverproblemer
- dersom du har eller har hatt problemer med hjertet (som hjerteinfarkt)
- dersom du nylig har gjennomgått en operasjon. Nintedanib kan påvirke måten sårene dine leges på. Derfor vil behandling med Ofev normalt avbrytes dersom du skal opereres. Legen din vil avgjøre når du skal gjenoppta behandling med dette legemidlet.

Basert på denne informasjonen kan legen ta enkelte blodprøver, for eksempel for å undersøke leverfunksjonen. Legen din vil snakke med deg om resultatene av disse testene og avgjøre om du kan bruke Ofev.

Informér legen din umiddelbart når du tar dette legemidlet

- dersom du får diaré. Tidlig behandling av diaré er viktig (se avsnitt 4)
- dersom du kaster opp eller føler deg kvalm
- dersom du har uforklarlige symptomer som at huden eller den hvite delen av øynene dine blir gulaktig (gulsott), mørk eller brun (tefarget) urin, smerter øverst på høyre side av mageområdet (abdomen), at du blør eller får blåmerker lettere enn normalt, eller føler deg trett. Dette kan være symptomer på alvorlige leverproblemer.
- dersom du har sterke smerter i magen, feber, frysninger, kvalme, oppkast eller stram mage eller oppblåsthet, da dette kan være symptomer på et hull i tarmveggen ("gastrointestinal perforasjon"). Fortell det også til legen din dersom du tidligere har hatt magesår eller divertikulær sykdom eller dersom du samtidig behandles med anti-inflammatoriske legemidler (NSAID) (brukes til å behandle smerte og hevelser) eller steroider (brukes til å behandle betennelser og allergi), da disse kan øke risikoen.
- dersom du har smerter, hevelse, rødhet, varme i et ben, da dette kan være symptomer på blodpropp i en av venene (en type blodåre)
- dersom du har trykk i brystet eller smerter, spesielt på venstre side av kroppen, smerter i nakke, kjeve, skulder eller arm, rask hjerterytme, kortpustethet, kvalme eller oppkast, da dette kan være symptomer på hjerteinfarkt
- dersom du får en kraftig blødning

Barn og ungdom

Ofev skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Ofev

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Ofev kan reagere med andre legemidler. Følgende er eksempler på legemidler som kan øke mengden av nintedanib i blodet og dermed øke risikoen for bivirkninger (se avsnitt 4):

- et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner (ketokonazol)
- et legemiddel som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (erytromycin)
- et legemiddel som påvirker immunsystemet ditt (ciklosporin)

Følgende er eksempler på legemidler som kan redusere mengden av nintedanib i blodet ditt, og dermed redusere effekten av Ofev:

- et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose (rifampicin)
- legemidler som brukes til å behandle epilepsi (karbamazepin, fenytoin)
- et naturlegemiddel til behandling av depresjon (johannesurt)

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke ta dette legemidlet under graviditet, da det kan skade det ufødte barnet og forårsake fødselsskader.

Kvinner som kan bli gravide må bruke en effektiv kombinasjon av prevensjonsmetoder, inkludert barriereprevensjon som tilleggsprevensjon, mens de tar Ofev og i minst 3 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du bør snakke med legen om hvilke prevensjonsmetoder som er best for deg.

Rådfør deg umiddelbart med lege eller apotek dersom du blir gravid under behandlingen med Ofev.

Du skal ikke amme under behandling med Ofev, siden det kan være en risiko for skader på barnet som ammes.

Kjøring og bruk av maskiner

Ofev har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel.

Ofev inneholder soyalecitin

Hvis du er allergisk overfor soya eller peanøtter, skal du ikke bruke dette legemidlet (se avsnitt 2).

3. Hvordan du bruker Ofev

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én kapsel på 150 mg to ganger daglig (totalt 300 mg daglig). Ta kapslene to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom til omtrent samme tid hver dag, for eksempel én kapsel om morgenen og én kapsel om kvelden. Dette sikrer at en jevn mengde med nintedanib opprettholdes i blodbanen din. Kapslene svelges hele med vann og må ikke tygges eller knuses. Det anbefales at du tar kapslene sammen med mat, dvs. under eller straks før eller etter et måltid.

Ikke ta mer enn den anbefalte dosen på to 150 mg kapsler med Ofev daglig.

Legen din kan redusere den daglige dosen med Ofev dersom du ikke tåler den anbefalte dosen på to 150 mg kapsler med Ofev daglig (se mulige bivirkninger i avsnitt 4). Ikke reduser dosen eller avslutt behandlingen selv uten først å ta kontakt med lege.

Legen din kan redusere dosen din til 100 mg to ganger daglig (totalt 200 mg daglig). I dette tilfellet vil legen foreskrive Ofev 100 mg kapsler til din behandling. Ikke ta mer enn den anbefalte dosen på to 100 mg kapsler med Ofev daglig hvis den daglige dosen ble redusert til 200 mg daglig.

Dersom du tar for mye av Ofev

Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Ofev

Du må ikke ta to kapsler samtidig hvis du har glemt å ta den forrige dosen. Du bør ta den neste 150 mg dosen med Ofev som planlagt ved neste tidspunkt som er anbefalt av legen din eller apoteket.

Dersom du avbryter behandling med Ofev

Rådfør deg med lege før du avbryter behandlingen med Ofev. Det er viktig å bruke dette legemidlet hver dag, så lenge legen din foreskriver det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må være spesielt oppmerksom dersom du får følgende bivirkninger under behandling med Ofev:

Diaré (*svært vanlig, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*):

Diaré kan føre til dehydrering, som er tap av væske og viktige salter (elektrolytter, som natrium eller kalium) fra kroppen din. Drikk rikelig med vann ved første tegn til diaré og ta straks kontakt med lege. Start egnet behandling av diaré, f.eks. med loperamid, så snart som mulig.

Følgende andre bivirkninger ble observert under behandling med dette legemidlet:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme
- smerter i magen (buken)
- unormale leverprøver.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- oppkast
- tap av matlyst
- vekttap
- blødning
- utslett

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- alvorlige leverproblemer
- lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- høyt blodtrykk (hypertensjon).
- gulsott, som er gulfarging av huden og det hvite i øynene på grunn av høye bilirubinnivåer
- kløe
- hjerteinfarkt

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- nyresvikt

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ofev

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at blisterpakningen som inneholder kapslene er åpnet eller en kapsel er ødelagt.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ofev

- Virkestoff er nintedanib. Hver myke kapsel inneholder 150 mg nintedanib (som esilat).
- Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold: Triglyserider av middels kjedelengde, hardfett, soyalecitin (E322)
Kapselskall: Gelatin, glyserol (85 %), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172)
Trykkblekk: Sjellakk, svart jernoksid (E172), propylenglykol (E1520)

Hvordan Ofev ser ut og innholdet i pakningen

Ofev 150 mg myke kapsler er brunfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler av myk gelatin, merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og tallet "150" i svart på den ene siden.

Det finnes to pakningsstørrelser av Ofev 150 mg myke kapsler:

- 30 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endose blisterpakninger
- 60 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endose blisterpakninger

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.