

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ofev 100 mg myke kapsler

Ofev 150 mg myke kapsler

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Ofev 100 mg myke kapsler

En myk kapsel inneholder 100 mg nintedanib (som esilat)

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 100 mg myke kapsel inneholder 1,2 mg soyalecitin.

Ofev 150 mg myke kapsler

En myk kapsel inneholder 150 mg nintedanib (som esilat)

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 150 mg myke 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

Ofev 100 mg myke kapsler er ferskenfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler av myk gelatin (ca. 16 x 6 mm), merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og "100" på den ene siden.

Ofev 150 mg myke kapsler

Ofev 150 mg myke kapsler er brunfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler av myk gelatin (ca. 18 x 7 mm), merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og "150" på den ene siden.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon(er)**

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

Ofev er også indisert til behandling av andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype hos voksne (se pkt. 5.1).

Ofev er indisert til behandling av systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD) hos voksne.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling skal startes opp av lege med erfaring innen håndtering av sykdommer som Ofev er godkjent for.

## Dosering

### *Voksne*

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 hos voksne pasienter) eller en redusert dose (100 mg to ganger daglig hos voksne pasienter). Hvis en voksen pasient ikke tolererer 100 mg to ganger daglig, bør behandlingen med Ofev seponeres.

Hvis diaré, kvalme og/eller oppkast vedvarer til tross for hensiktsmessig støttebehandling (inkludert antiemetika), kan dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være nødvendig. Behandlingen kan gjenopptas med redusert dose (100 mg to ganger daglig hos voksne pasienter) eller full dose (150 mg to ganger daglig hos voksne pasienter). Ved vedvarende alvorlig diaré, kvalme og/eller oppkast til tross for symptomatisk behandling, må behandling med Ofev seponeres (se pkt. 4.4).

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 hos voksne pasienter) når transaminaseverdiene har returnert til utgangsnivået. Denne dosen kan etter hvert økes til full dose (150 mg to ganger daglig hos voksne pasienter) (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 hos eldre pasienter. Det er mer sannsynlig at pasienter ≥ 75 år krever dosereduksjon for å håndtere bivirkninger (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

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*

Den anbefalte dosen av Ofev hos voksne 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*

Nintedanib bør ikke brukes til barn (se pkt. 4.8 og 5.1)

### Administrasjonsmåte

Ofev er til oral bruk. Kapslene skal tas med mat, svelges hele med vann, og må ikke tygges. Kapselen skal ikke åpnes eller knuses (se pkt. 6.6).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Overfølsomhet overfor nintedanib, overfor peanøtter eller soya, eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Gastrointestinale sykdommer

##### *Diaré*

I de kliniske studiene (se pkt. 5.1) var diaré den hyppigst rapporterte gastrointestinale bivirkningen (se pkt. 4.8). Hos de fleste pasientene var bivirkningen mild til moderat, og oppsto i løpet av de første 3 behandlingsmånedene.

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 dosereduksjon eller behandlingsavbrudd. Behandling med Ofev kan gjenopptas med redusert dose eller med full dose (se pkt. 4.2, Dosejusteringer). 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. I kliniske studier førte kvalme til seponering av Ofev hos inntil 2,1 % av pasientene, og oppkast førte til seponering av Ofev hos inntil 1,4 % 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 eller med full dose (se pkt. 4.2, Dosejusteringer). 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). Voksne 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, alkalisk fosfatase (ALP) i blodet, gamma-glutamyltransferase (GGT), se pkt. 4.8) 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 eller startes opp på nytt med redusert dose, som deretter kan økes til full dose (se pkt. 4.2, Dosejusteringer). 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.

Voksne 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). Nøyte 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. 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 de kliniske 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 fordelen oppveier den potensielle risikoen.

#### Arterielle tromboemboliske hendelser

Pasienter med nylig gjennomgått myokardinfarkt eller slag, var ekskludert fra de kliniske studiene. I de kliniske studiene med voksne pasienter ble arterielle tromboemboliske hendelser sjelden rapportert (Ofev 2,5 % versus placebo 0,7 % for INPULSIS; Ofev 0,9 % versus placebo 0,9 % for INBUILD; Ofev 0,7 % versus placebo 0,7 % for SENSCIS). I INPULSIS-studiene opplevde en større prosentandel av pasientene myokardinfarkt i Ofev-gruppen (1,6 %) sammenlignet med placebogruppen (0,5 %), mens forekomsten av bivirkninger relatert til iskemisk hjertesykdom var balansert mellom Ofev- og placebogruppene. I INBUILD-studien ble myokardinfarkt observert med lav frekvens: Ofev 0,9 % versus placebo 0,9 %. I SENSCIS-studien ble myokardinfarkt ble observert med lav hyppighet i placebogruppen (0,7 %) og ble ikke observert i Ofev-gruppen. 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.

#### Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med Ofev må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

#### Venøs tromboembolisme

I de kliniske 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 og iskemisk kolitt

I de kliniske studiene med voksne pasienter var frekvensen av pasienter med gastrointestinal perforasjon inntil 0,3 % i begge behandlingsgruppene. Basert på virkningsmekanismen til nintedanib kan pasienter ha økt risiko for gastrointestinale perforasjoner. Tilfeller av gastrointestinale perforasjoner og tilfeller av iskemisk kolitt, 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 eller iskemisk kolitt. Behandling med Ofev kan

unntaksvis gjenopptas etter fullstendig tilbakegang av iskemisk kolitt og nøye vurdering av pasientens tilstand og andre risikofaktorer.

#### Nefrotisk proteinuri og trombotisk mikroangiopati

Svært få tilfeller av nefrotisk proteinuri, med eller uten nedsatt nyrefunksjon, har blitt rapportert etter markedsføring. Histologiske funn i individuelle tilfeller samsvarte med glomerulær mikroangiopati med eller uten renale tromber. Reversering av symptomene har blitt observert etter seponering av Ofev, med residual proteinuri i enkelte tilfeller.

Behandlingsavbrudd bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom.

VEGF-hemmere har vært assosiert med trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert svært få rapporterte tilfeller for nintedanib. Hvis laboratorie- eller kliniske funn assosiert med TMA forekommer hos en pasient som får nintedanib, bør behandlingen med nintedanib seponeres og en grundig evaluering for TMA gjennomføres.

#### Hypertensjon

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

#### Pulmonal hypertensjon

Data på bruk av Ofev hos pasienter med pulmonal hypertensjon er begrenset.

Pasienter med signifikant pulmonal hypertensjon (hjerteindeks  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>, eller parenteral epoprostenol/treprostinil, eller signifikant høyre hjertesvikt) ble ekskludert fra INBUILD- og SENCIS-studiene.

Ofev bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig pulmonal hypertensjon. Nøye overvåking anbefales hos pasienter med mild til moderat pulmonal hypertensjon.

#### Komplikasjoner med sårtilheling

Det ble ikke observert økt frekvens av svekket sårtilheling i de kliniske 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). På grunn av likheten i sikkerhetsprofilen for begge legemidlene kan tilleggsbivirkninger forventes, inkludert gastrointestinale og hepatiske bivirkninger. Nytte-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)-enzymer

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

#### Interaksjon med andre legemidler

Samtidig administrering av nintedanib og oral hormonprevensjon endret ikke farmakokinetikken til den orale hormonprevensjonen i vesentlig grad (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering av nintedanib med bosentan endret ikke farmakokinetikken til nintedanib (se pkt. 5.2).

### **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 svært sikre prevensjonsmetoder ved oppstart, under behandling, og i minst 3 måneder etter siste dose med Ofev. Nintedanib påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol og levonorgestrel i vesentlig grad (se pkt. 5.2). Effekten av oral hormonprevensjon kan svekkes av oppkast og/eller diaré eller andre tilstander der absorpsjonen kan påvirkes. Kvinner som tar oral hormonprevensjon og som opplever disse tilstandene, bør rådes til å bruke et svært effektivt alternativt prevensjonsmiddel.

#### 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 (se pkt. 4.3), og graviditetstesting skal utføres før behandling med Ofev og etter behov under behandling.

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, må behandlingen seponeres og hun bør informeres om den potensielle faren for fosteret.

#### 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

I kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring omfattet de hyppigst rapporterte bivirkningene assosiert med bruk av nintedinab diaré, kvalme og oppkast, abdominalsmerter, nedsatt appetitt, vekttap og økte leverenzymverdier.

For behandling av utvalgte bivirkninger, se pkt. 4.4.

##### Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 gir et sammendrag av bivirkningene etter MedDRA-organklassesystem og frekvenskategori ved hjelp 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).



**Tabell 1: Sammenheng av bivirkninger etter frekvenskategori**

<b>Frekvens</b>			
<b>Organklasser foretrukket term</b>	<b>Idiopatisk lungfibrose</b>	<b>Annen kronisk fibroserende ILD med en progressiv fenotype</b>	<b>Systemisk sklerose- assosiert interstiell lungesykdom</b>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			
Trombocytopeni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>			
Vekttap	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Nedsatt appetitt	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Dehydrering	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Hjertesykdommer</b>			
Myokardinfarkt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Karsykdommer</b>			
Blødning (se pkt. 4.4)	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypertensjon	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Aneurismer og arteriedisseksjoner	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Abdominalmerter	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Oppkast	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Kolitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>			
Legemiddelindusert leverskade	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Økte leverenzymmer	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Økt alaninaminotransferase (ALAT)	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Økt aspartataminotransferase (ASAT)	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Økt gammaglutamyltransferase (GGT)	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Økt alkalisk fosfatase (ALP) i blodet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
Utslett	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Alopeci	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			
Nyresvikt (se pkt. 4.4)	Ikke kjent	Ikke kjent	Mindre vanlige
Proteinuri	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
Hodepine	Vanlige	Vanlige	Vanlige

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Diaré*

I kliniske studier (se pkt. 5.1) var diaré den hyppigst rapporterte gastrointestinale hendelsen. Hos de fleste pasientene var hendelsen mild til moderat. Over to tredjedeler av pasientene som opplevde diaré rapporterte symptomstart allerede i løpet av de første tre behandlingsmånedene. Hos de fleste pasientene ble bivirkningene håndtert ved behandling av diaré, dosereduksjon eller behandlingsavbrudd (se pkt. 4.4). En oversikt over rapporterte diaréhendelser i de kliniske studiene er listet opp i tabell 2:

**Tabell 2: Diaré i kliniske studier over 52 uker**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diaré	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Alvorlig diaré	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diaré som førte til dosereduksjon av Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diaré som førte til seponering av Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

### *Økte leverenzzymer*

I INPULSIS-studiene ble økte leverenzzymer (se pkt. 4.4) rapportert hos 13,6 % versus 2,6 % av pasientene behandlet med henholdsvis Ofev og placebo. I INBUILD-studien ble økte leverenzzymer rapportert hos 22,6 % versus 5,7 % av pasientene behandlet med henholdsvis Ofev og placebo. I SENSCIS-studien ble økte leverenzzymer rapportert hos 13,2 % versus 3,1 % av pasientene behandlet med henholdsvis Ofev og placebo. Økningen var reversibel, og ikke forbundet med klinisk manifestert leversykdom.

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

### *Blødning*

I kliniske studier var frekvensen av pasienter som opplevde blødning noe høyere hos pasienter behandlet med Ofev eller tilsvarende mellom behandlingsarmene (Ofev 10,3 % versus placebo 7,8 % for INPULSIS; Ofev 11,1 % versus placebo 12,7 % for INBUILD; Ofev 11,1 % versus placebo 8,3 % for SENSCIS). Ikke-alvorlig epistakse var den blødningshendelsen som ble rapportert oftest. Alvorlige blødningshendelser oppsto med lavere frekvens i de to behandlingsgruppene (Ofev 1,3 % versus placebo 1,4 % for INPULSIS; Ofev 0,9 % versus placebo 1,5 % for INBUILD; Ofev 1,4 % versus placebo 0,7 % for SENSCIS).

Blødningshendelser etter markedsføring omfatter, men er ikke begrenset til, gastrointestinal- og respirasjonssystemet samt sentralnervesystemet, hvor det hyppigste var gastrointestinalsystemet (se pkt. 4.4).

### *Proteinuri*

I kliniske studier var frekvensen av pasienter som utviklet proteinuri lav og tilnærmet lik mellom behandlingsarmene (Ofev 0,8 % versus placebo 0,5 % for INPULSIS; Ofev 1,5 % versus placebo 1,8 % for INBUILD; Ofev 1,0 % versus placebo 0,0 % for SENSCIS). Nefrotisk syndrom har ikke blitt rapportert i kliniske studier. Svært få tilfeller av nefrotisk proteinuri, med eller uten nedsatt nyrefunksjon, har blitt rapportert etter markedsføring. Histologiske funn i individuelle tilfeller samsvarte med glomerulær mikroangiopati med eller uten renale tromber. Reversering av symptomene har blitt observert etter seponering av Ofev, med residual proteinuri i enkelte tilfeller. Behandlingsavbrudd bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4).

### Pediatrik populasjon

Det er begrensede sikkerhetsdata for nintedanib hos pediatriske pasienter.

Totalt 39 pasienter i alderen 6 til 17 år ble behandlet i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie av 24 ukers varighet, etterfulgt av åpen behandling med nintedanib av variabel varighet (se pkt. 5.1). Tilsvarende den kjente sikkerhetsprofilen sett hos voksne pasienter med IPF, andre kronisk fibroserende ILD-er med progressiv fenotype og SSc-ILD var bivirkningene som ble rapportert oftest med nintedanib i den placebokontrollerte perioden diaré (38,5 %), oppkast (26,9 %), kvalme (19,2 %), abdominalsmerter (19,2 %) og hodepine (11,5 %).

Sykdommer i lever og galleveier som ble rapportert med nintedanib i den placebokontrollerte perioden var leverskade (3,8 %) og forhøyet leverfunksjonstest (3,8 %). På grunn av begrensede data er det usikkert om risikoen for legemiddelindusert leverskade er lik hos barn sammenlignet med voksne (se pkt. 4.4).

Basert på prekliniske funn ble bein, vekst og tannutvikling overvåket som potensielle risikoer i den pediatrike kliniske studien (se pkt. 5.3). Den potensielle påvirkningen på vekst og tannutvikling er ukjent (se pkt. 5.1).

Langtidssikkerhetsdata hos pediatrike pasienter er ikke tilgjengelig. Det er usikkerhet knyttet til potensiell innvirkning på vekst, tannutvikling, puberteten og risiko for leverskade.

#### 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 leverenzymene 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: L01EX09

#### Virkningsmekanisme

Nintedanib er en småmolekylær tyrosinkinasehemmer som inkluderer blodplatederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR)  $\alpha$  og  $\beta$ , fibroblast vekstfaktorreseptor (FGFR) 1-3, og vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor VEGFR 1-3. I tillegg hemmer nintedanib Lck (lymfocyttspesifikk tyrosinproteinkinase), Lyn (tyrosinproteinkinase lyn), Src (protoonkogen tyrosinproteinkinase src) og CSF1R (kolonistimulerende faktor 1-reseptor)-kinaser. Nintedanib bindes kompetitivt til adenosintrifosfat (ATP)-bindingssetet på disse kinasene og blokkerer intracellulære signaleringsveier som er vist å være involvert i patogenesisen til fibrotisk vevsremodellering ved interstitiell lungesykdom.

#### Farmakodynamiske effekter

I *in vitro*-studier med humane celler har nintedanib vist seg å hemme prosesser som antas å være involvert i initiering av fibrotisk patogene, frigjøring av profibrotiske mediatorer fra monocytiske celler i perifert blod og makrofagpolarisering til alternativt aktive makrofager. Det er vist at

nintedanib hemmer fundamentale prosesser i organfibrose, proliferasjon og migrering av fibroblaster og transformasjon til den aktive myofibroblast-fenotypen samt sekresjon av ekstracellulær matriks. I dyrestudier med flere modeller av IPF, SSc/SSc-ILD, revmatoid artritt-assosiert (RA)-ILD og andre organfibroser, har nintedanib vist antiinflammatoriske effekter og antifibrotiske effekter i lungene, huden, hjertet, nyrene og leveren. Nintedanib utviser også vaskulær aktivitet. Det reduserte dermal mikrovaskulær endotel celleapoptose og reduserte vaskulær remodelering i lungene ved å redusere proliferasjon av vaskulære, glatte muskelceller, tykkelsen på lungekarveggene og prosentandel med okkluderte lungekar.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### *Idiopatisk lungefibrose (IPF)*

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, ble 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 3 for individuelle og samlede studieresultater.

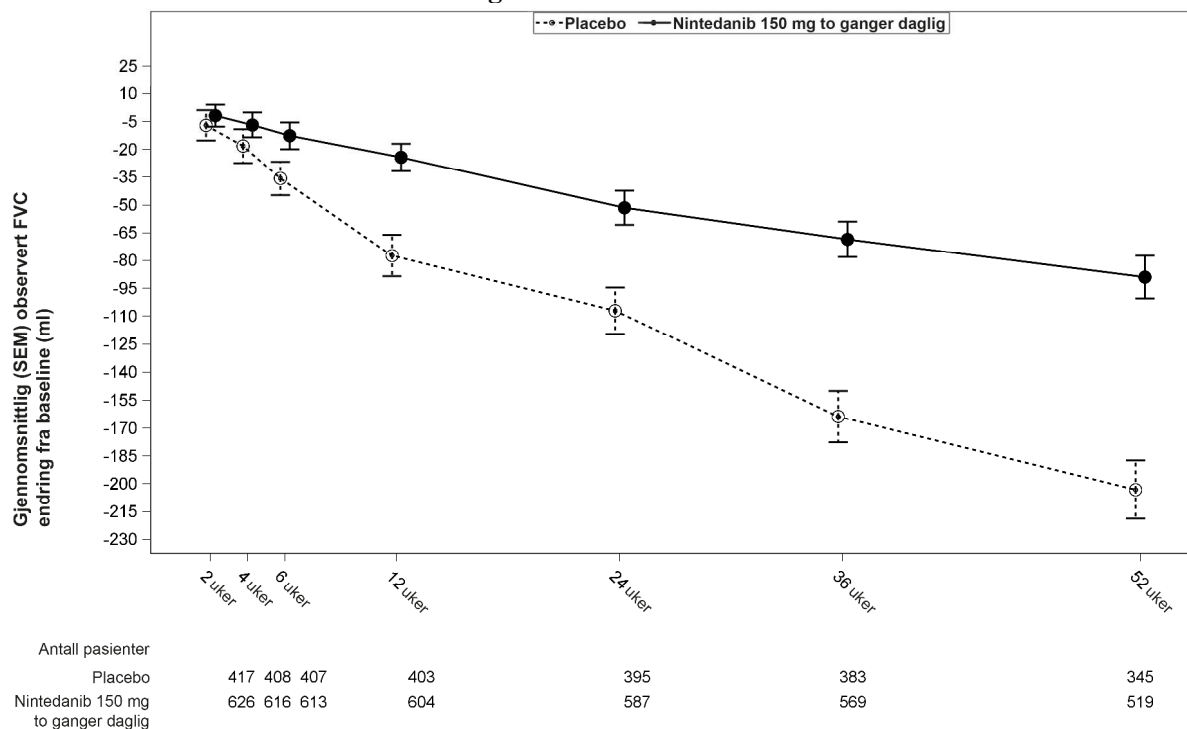
**Tabell 3: Årlig reduksjonshastighet av FVC (ml) i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og samlede data av disse - alle pasienter som har fått minst en dose studiemedisin («treated set»)**

	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 <sup>1</sup> (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 <sup>1</sup>		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
<sup>1</sup> Beregnet basert på en tilfeldig koeffisient-regresjonsmodell. KI: konfidensintervall						

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.

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**



### 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. Liknende resultater ble observert i analyser ved bruk av en konservativ terskel på 10 %. Se tabell 4 for individuelle og samlede studieresultater.

**Tabell 4: 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
<b>5 % terskel</b>						
Antall (%) FVC-respondere <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>10 % terskel</b>						
Antall (%) FVC-respondere <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>Basert på en logistisk regresjon.

***Tid til progresjon ( $\geq 10$  % 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 5: Frekvens av pasienter med  $\geq 10$  % 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 <sup>1</sup>						
p-verdi <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95 % KI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

<sup>1</sup> Basert på data samlet inn opptil 372 dager (52 uker + 7 dagers margin).  
<sup>2</sup> Basert på en log-rank-test.  
<sup>3</sup> Basert på en Cox-regresjonsmodell.

Endring fra utgangsnivået i SGRQ-totalscore ved uke 52

I den samlede analysen av INPULSIS-studiene var baseline SGRQ-score 39,51 i nintedanibgruppen og 39,58 i placebogruppen. 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 helserelatert livskvalitet målt ved SGRQ-totalscore moderat, men indikerer mindre forverring sammenlignet med placebo.

Tid til første akutte IPF-eksaserbasjon

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 6 for individuelle og samlede studieresultater.

**Tabell 6: Frekvens av pasienter med akutte IPF-eksaserbasjoner over 52 uker og analyse av tid til første eksaserbasjon basert på utprøvrappporterte 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 <sup>1</sup>						
p-verdi <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95 % KI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

<sup>1</sup> Basert på data samlet inn opptil 372 dager (52 uker + 7 dagers margin).  
<sup>2</sup> Basert på en log-rank-test.  
<sup>3</sup> Basert på en Cox-regresjonsmodell.

I en prespesifisert sensitivitetanalyse var frekvensen av pasienter med minst 1 bekreftet eksaserbasjon i løpet av 52 uker lavere i nintedanibgruppen (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).

#### 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 7: 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 <sup>1</sup>						
p-verdi <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard ratio <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
95 % KI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
<sup>1</sup> Basert på data samlet inn opptil 372 dager (52 uker + 7 dagers margin).						
<sup>2</sup> Basert på en log-rank-test.						
<sup>3</sup> Basert på en Cox-regresjonsmodell.						

#### Langtidsbehandling med Ofev hos pasienter med IPF (INPULSIS-ON)

En åpen oppfølgingsstudie med Ofev inkluderte 734 pasienter med IPF. Pasienter som fullførte den 52 uker lange behandlingsperioden i en INPULSIS-studie, fikk åpen Ofev-behandling i oppfølgingsstudien INPULSIS-ON. Median eksponeringstid for pasienter behandlet med Ofev i både INPULSIS- og INPULSIS-ON-studiene, var 44,7 måneder (variasjonsbredde 11,9–68,3). De undersøkte effektendepunktene inkluderte årlig reduksjonshastighet av FVC over 192 uker, som var -135,1 (5,8) ml/år hos alle behandlede pasienter og var i samsvar med den årlige reduksjonshastigheten av FVC hos pasienter behandlet med Ofev i INPULSIS fase III-studiene (-113,6 ml per år). Bivirkningsprofilen for Ofev i INPULSIS-ON stemte overens med den i INPULSIS fase III-studiene.

#### IPF-pasienter med fremskreden nedsatt lungefunksjon (INSTAGE)

INSTAGE var en multisenter, multinasjonal, prospektiv, randomisert, dobbeltblind, parallellgruppert klinisk studie hos IPF-pasienter med fremskreden nedsatt lungefunksjon (DLCO ≤ 35 % av forventet) i 24 uker. 136 pasienter ble behandlet med Ofev som monoterapi. Primært endepunktresultat viste en reduksjon i St Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) totalscore med -0,77 enheter i uke 12, basert på justert gjennomsnittlig endring fra baseline. En post hoc-sammenligning viste at nedgangen i FVC hos disse pasientene var i samsvar med nedgangen i FVC hos pasienter med mindre fremskreden sykdom som ble behandlet med Ofev i INPULSIS fase III-studiene. Sikkerhets- og bivirkningsprofilen til Ofev hos IPF-pasienter med fremskreden nedsatt lungefunksjon var i samsvar med den som ble observert i INPULSIS fase III-studiene.

#### 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 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).

#### *Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype*

Klinisk effekt av Ofev er undersøkt hos pasienter med annen kronisk fibroserende ILD med en progressiv fenotype i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert fase III-studie (INBUILD). Pasienter med IPF ble ekskludert. Pasienter som var klinisk diagnostisert med en kronisk fibroserende ILD, ble inkludert hvis de hadde relevant fibrose (mer enn 10 % fibrotiske egenskaper) på høyoppløselig computertomografi (HRCT) og presenterte med kliniske tegn på progresjon (definert som  $\geq 10$  % reduksjon i FVC,  $\geq 5$  % og  $< 10$  % reduksjon i FVC med forverring av symptomer eller på HRCT, eller forverring av symptomer og forverring på HRCT i en periode på 24 måneder før screening). Det var et krav at pasientene hadde en FVC over eller tilsvarende 45 % av det som var forventet, og en DLCO på 30 % til mindre enn 80 % av det som var forventet. Det var et krav at pasientene hadde hatt progresjon til tross for det som ble ansett som hensiktsmessig håndtering i henhold til klinisk praksis for pasientens relevante ILD.

Totalt 663 pasienter ble randomisert i et 1:1-forhold til å få enten Ofev 150 mg to ganger daglig eller tilsvarende placebo i minst 52 uker. Median Ofev-eksponering over hele studien var 17,4 måneder, og gjennomsnittlig Ofev-eksponering over hele studien var 15,6 måneder. Randomisering ble stratifisert basert på HRCT-fibrotisk mønster som vurdert av sentrale lesere. 412 pasienter med HRCT med vanlig interstitiell pneumoni-liknende (UIP) fibrotisk mønster og 251 pasienter med andre HRCT-fibrotiske mønstre ble randomisert. To koprimarye populasjoner ble definert for analysene i denne studien: alle pasienter (den totale populasjonen) og pasienter med HRCT med UIP-liknende fibrotisk mønster. Pasienter med andre HRCT-fibrotiske mønstre representerte den «komplementære» populasjonen.

Det primære endepunktet var den årlige forekomsten av nedgang i forsert vitalkapasitet (FVC) (i ml) over 52 uker. De viktigste sekundære endepunktene var absolutt endring fra baseline i K-BILD-totalscore (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) ved uke 52, tid til første akutte ILD-eksaserasjon eller død over 52 uker og tid til død over 52 uker.

Pasientene hadde en gjennomsnittlig (standardavvik [SD, min–maks]) alder på 65,8 (9,8; 27-87) år og en gjennomsnittlig predikert FVC-prosent på 69,0 % (15,6; 42-137). Underliggende kliniske ILD-diagnoser i gruppene som var representert i studien, var hypersensitivitetspneumonitt (26,1 %), autoimmun ILD (25,6 %), idiopatisk non-spesifikk interstitiell pneumoni (18,9 %), uklassifiserbar idiopatisk interstitiell pneumoni (17,2 %) og annen ILD (12,2 %).

INBUILD-studien var ikke designet eller gjennomført for å bevise en fordel ved nintedanib i spesifikke diagnoseundergrupper. Konsistente effekter ble vist i undergrupper basert på ILD-diagnosene. Erfaringen med nintedanib ved svært sjelden, progressiv, fibroserende ILD er begrenset.

#### Årlig reduksjonshastighet av FVC

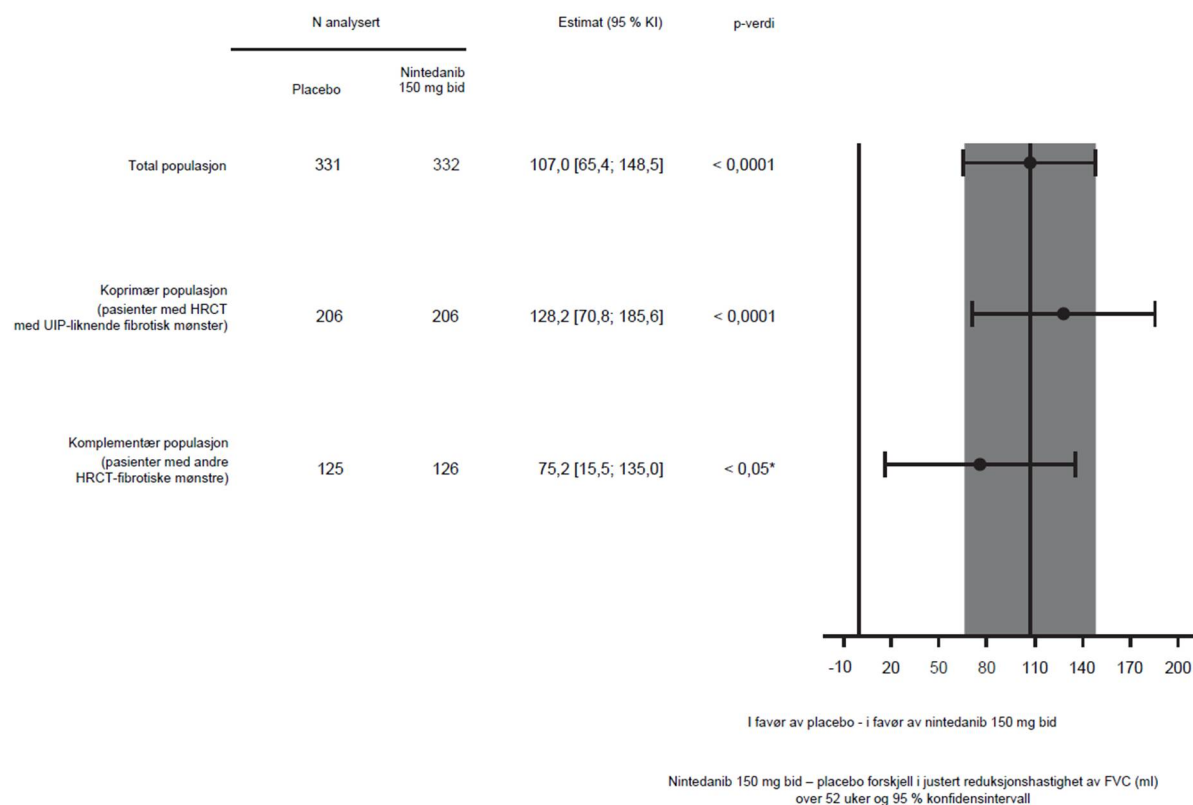
Den årlige reduksjonshastigheten av FVC (i ml) over 52 uker ble signifikant redusert med 107,0 ml hos pasienter som fikk Ofev, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (tabell 8), noe som tilsvarer en relativ behandlingseffekt på 57,0 %.

**Tabell 8: Årlig reduksjonshastighet av FVC (ml) over 52 uker**

	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	331	332
Reduksjonshastighet <sup>1</sup> (SE) over 52 uker	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Sammenligning med placebo		
Forskjell <sup>1</sup>		107,0
95 % KI		(65,4; 148,5)
p-verdi		< 0,0001

<sup>1</sup>Basert på en tilfeldig koeffisientregresjon med faste kategoriske behandlingseffekter, HRCT-mønster, faste kontinuerlige tidseffekter, baseline-FVC (ml) og inkludert behandling-etter-tid- og baseline-etter-tid-interaksjoner.

Tilsvarende resultater ble observert i den koprimarye pasientpopulasjonen med HRCT med UIP-liknende fibrotisk mønster. Behandlingseffekten var konsistent i den komplementære pasientpopulasjonen med andre HRCT-fibrotiske mønstre (interaksjons-p-verdi 0,2268) (figur 2).

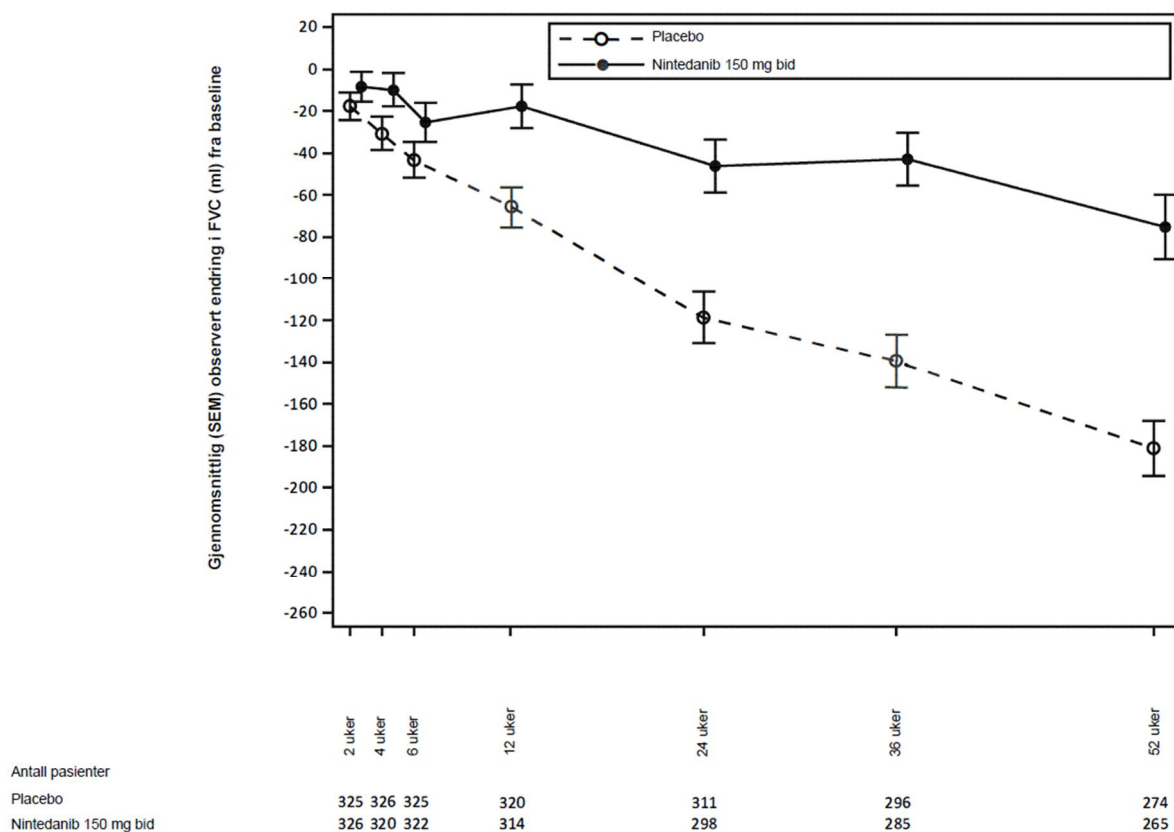
**Figur 2 Forest plott av den årlige reduksjonshastigheten av FVC (ml) over 52 uker i pasientpopulasjonene**

bid = to ganger daglig

Resultatene av effekten av Ofev i reduksjon av den årlige reduksjonshastigheten av FVC ble bekreftet av alle prespesifiserte sensitivitetsanalyser, og konsistente resultater ble observert i de prespesifiserte effektundergruppene: kjønn, aldersgruppe, rase, forventet baseline FVC % og opprinnelig underliggende klinisk ILD-diagnose i grupper.

Figur 3 viser utviklingen av endring i FVC fra baseline over tid i behandlingsgruppene.

**Figur 3 Gjennomsnittlig (SEM) observert endring i FVC fra baseline (ml) over 52 uker**



bid = to ganger daglig

I tillegg ble nytteeffekter av Ofev observert i den justerte gjennomsnittlige absolutte endringen fra baseline i FVC % forventet ved uke 52. Den justerte gjennomsnittlige absolutte endringen fra baseline til uke 52 i forventet FVC % var lavere i nintedanibgruppen (-2,62 %) enn i placebogruppen (-5,86 %). Den justerte gjennomsnittlige forskjellen mellom behandlingsgruppene var 3,24 (95 % KI: 2,09; 4,40, nominell  $p < 0,0001$ ).

#### FVC-responderanalyse

Andelen FVC-respondere, definert som pasienter med en relativ nedgang i forventet FVC % som ikke var større enn 5 %, var høyere i Ofev-gruppen sammenlignet med placebo. Tilsvarende resultater ble observert i analyser som brukte en terskel på 10 % (tabell 9).

**Tabell 9: Andel FVC-respondere ved 52 uker i INBUILD**

	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	331	332
<b>5 % terskel</b>		
Antall (%) FVC-respondere <sup>1</sup>	104 (31,4)	158 (47,6)
Sammenligning med placebo		
Oddsratio <sup>2</sup>		2,01
95 % KI		(1,46; 2,76)
Nominell p-verdi		<0,0001
<b>10 % terskel</b>		
Antall (%) FVC-respondere <sup>1</sup>	169 (51,1)	197 (59,3)
Sammenligning med placebo		
Oddsratio <sup>2</sup>		1,42
95 % KI		(1,04; 1,94)
Nominell p-verdi		0,0268

<sup>1</sup>Respondere er pasienter uten relativ nedgang større enn 5 % eller større enn 10 % i forventet FVC %, avhengig av terskelen og med en FVC-evaluering ved 52 uker (pasienter med manglende data ved uke 52 ble ansett som ikke-respondere).

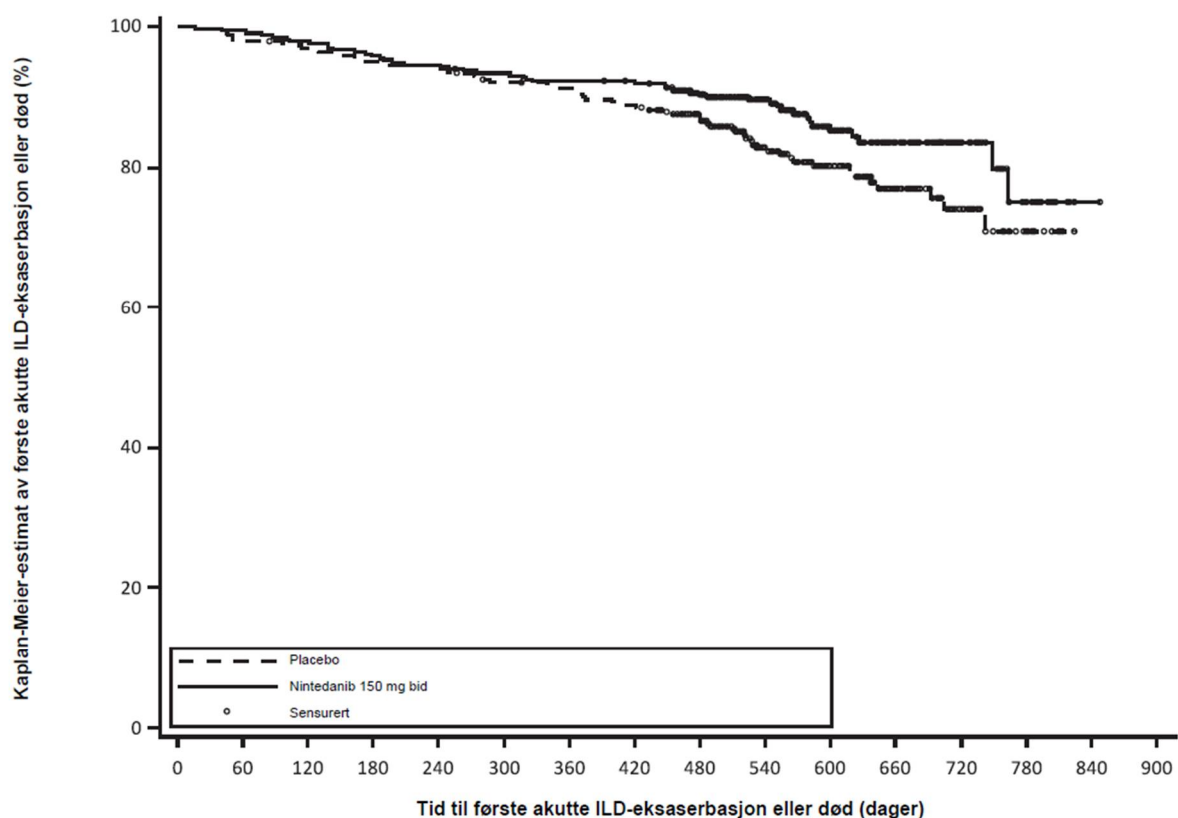
<sup>2</sup>Basert på en logistisk regresjonsmodell med kontinuerlig kovariatbaseline forventet FVC % og binært kovariat-HRCT-mønster

#### *Tid til første akutte ILD-eksaserbasjon eller død*

For hele studien var andelen pasienter med minst ett tilfelle av første akutte ILD-eksaserbasjon eller død 13,9 % i Ofev-gruppen og 19,6 % i placebogruppen. HR var 0,67 (95 % KI: 0,46; 0,98; nominell p=0,0387), som indikerer en reduksjon på 33 % i risikoen for første akutte ILD-eksaserbasjon eller død hos pasienter som fikk Ofev sammenlignet med placebo (figur 4).

Figur 4

**Kaplan–Meier-plott av tid til første akutte ILD-eksaserbasjon eller død i løpet av hele studien**



Antall i risikozonen		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0	0
Nintedanib 150 mg bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0	0

bid = to ganger daglig

Analyse av overlevelse

Risikoen for død var lavere i Ofev-gruppen sammenlignet med placebogruppen. HR var 0,78 (95 % KI: 0,50; 1,21; nominell p=0,2594), som indikerer en reduksjon på 22 % i risikoen for død hos pasienter som fikk Ofev sammenlignet med placebo.

Tid til progresjon ( $\geq 10$  % absolutt nedgang i forventet FVC %) eller død

I INBUILD-studien var risikoen for progresjon ( $\geq 10$  % absolutt nedgang i forventet FVC %) eller død redusert for pasienter behandlet med Ofev. Andelen pasienter med en hendelse var 40,4 % i Ofev-gruppen og 54,7 % i placebogruppen. HR var 0,66 (95 % KI: 0,53; 0,83; p=0,0003), som indikerer en reduksjon på 34 % i risikoen for progresjon ( $\geq 10$  % absolutt nedgang i forventet FVC %) eller død hos pasienter som fikk Ofev sammenlignet med placebo.

Livskvalitet

Den justerte gjennomsnittlige endringen fra baseline i K-BILD-totalscore ved uke 52 var -0,79 enheter i placebogruppen og 0,55 i Ofev-gruppen. Forskjellen mellom behandlingsgruppene var 1,34 (95 % KI: -0,31; 2,98; nominell p=0,1115).

Justert gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i domenescore for L-PF (Living with pulmonary fibrosis)-symptomet dyspné ved uke 52 var 4,28 i Ofev-gruppen sammenlignet med 7,81 i placebogruppen. Justert gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene i favør av Ofev var -3,53 (95 % KI: -6,14; -0,92; nominell p=0,0081). Justert gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i domenescore for L-PF-symptomet hoste ved uke 52 var -1,84 i Ofev-gruppen sammenlignet med 4,25

i placebogruppen. Justert gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene i favør av Ofev var -6,09 (95 % KI: -9,65; -2,53; nominell p=0,0008).

#### *Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD)*

Den kliniske effekten til Ofev har vært studert hos pasienter med SSc-ILD i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert fase III-studie (SENSCIS). Pasienter ble diagnostisert med SSc-ILD basert på klassifiseringskriteriene fra 2013 til *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism* for SSc og HRCT thoraxskanning utført i løpet av de foregående 12 månedene. Totalt 580 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til å få enten Ofev 150 mg to ganger daglig eller tilsvarende placebo i minst 52 uker. Av disse ble 576 pasienter behandlet. Randomiseringen ble stratifisert etter antistoffstatus for antitopoisomerase (ATA). Enkelte pasienter forble på blindet studiebehandling i opptil 100 uker (median Ofev-eksponering 15,4 måneder, gjennomsnittlig Ofev-eksponering 14,5 måneder).

Det primære endepunktet var den årlige forekomsten av nedgang i FVC over 52 uker. Viktige sekundære endepunkter var absolutt endring fra baseline i modifisert Rodnan Skin Score (mRSS) ved uke 52 og absolutt endring fra baseline i Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) totalskår ved uke 52.

I den totale populasjonen var 75,2 % av pasientene kvinner. Gjennomsnittsalder (standard avvik [SD, Min-Maks]) var 54,0 (12,2, 20-79) år. Totalt 51,9 % av pasientene hadde diffus kutan systemisk sklerose (SSc), og 48,1 % hadde begrenset kutan SSc. Gjennomsnittlig (SD) tid fra første oppstart av ikke-Reynaud-symptom var 3,49 (1,7) år. 49,0 % av pasientene var på stabil terapi med mykofenolat ved baseline (46,5 % mykofenolatmofetil, 1,9 % mykofenolatsodium, 0,5 % mykofenolsyre). Sikkerhetsprofilen hos pasienter med eller uten mykofenolat ved baseline var sammenlignbar.

#### Årlig forekomst av nedgang i FVC

Den årlige forekomsten av nedgang i FVC (ml) over 52 uker var signifikant redusert med 41,0 ml hos pasienter som fikk Ofev sammenlignet med pasienter som fikk placebo (tabell 10), noe som tilsvarer en relativ behandlingseffekt på 43,8 %.

**Tabell 10: Årlig reduksjonshastighet av FVC (ml) over 52 uker**

	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	288	287
Reduksjonshastighet <sup>1</sup> (SE) over 52 uker	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Sammenligning med placebo		
Forskjell <sup>1</sup>		41,0
95 % KI		(2,9, 79,0)
p-verdi		< 0,05

<sup>1</sup>Basert på en tilfeldig koeffisientregresjon med faste kategoriske effekter av behandling, ATA-status, kjønn, faste kontinuerlige effekter over tid, FVC [ml] ved baseline, alder, høyde og inkludert behandling-etter-tid- og baseline-etter-tid-interaksjoner. Tilfeldig effekt ble inkludert for pasientspesifikt skjæringspunkt («patient specific intercept») og tid. Feil innen pasienten ble modellert med en ustrukturert varians-kovarians-matrise. Interindividuell variabilitet ble modellert ved en varianskomponenter- varianskovarians-matrise.

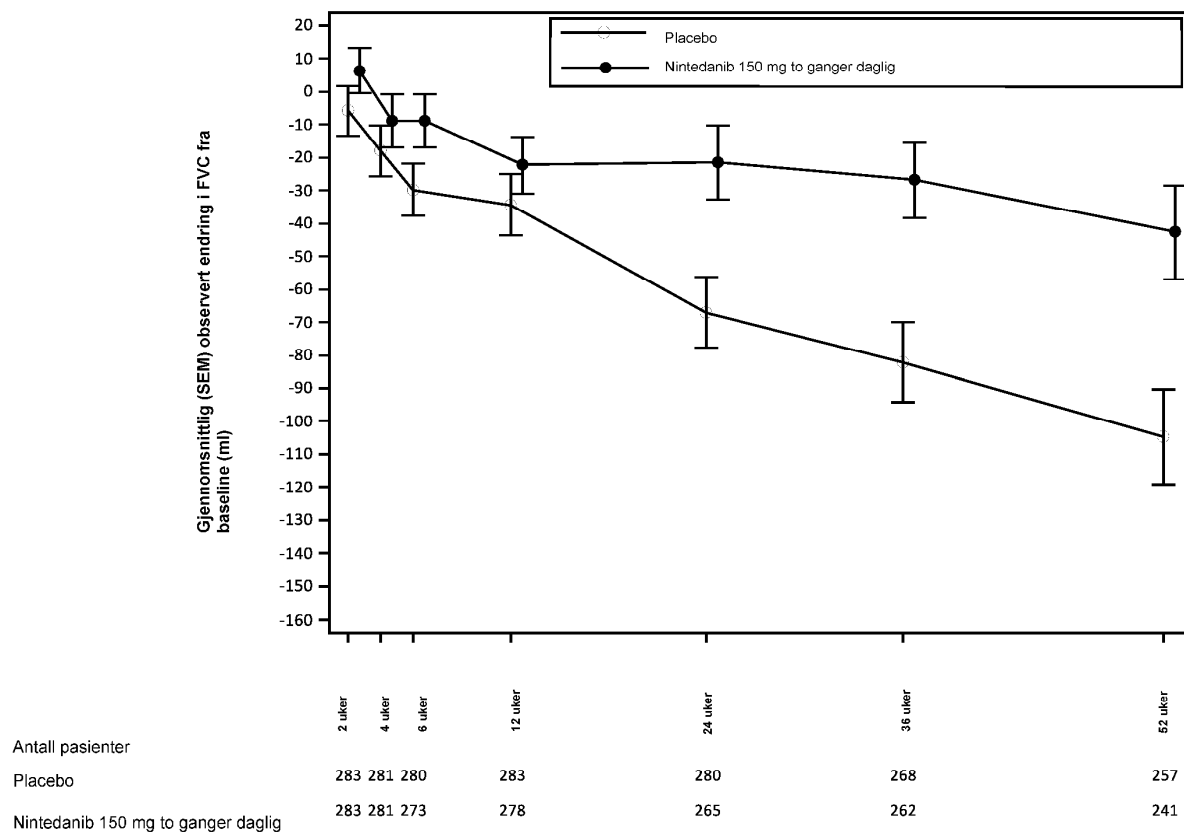
Effekten av Ofev i å redusere den årlige forekomsten av nedgang i FVC var lik for alle forhåndsspesifiserte sensitivitetsanalyser, og ingen heterogenitet ble registrert i forhåndsspesifiserte undergrupper (f.eks. etter alder, kjønn og bruk av mykofenolat).

I tillegg ble liknende effekter observert på andre endepunkter for lungefunksjon, f.eks. absolutt endring i FVC i ml fra baseline i uke 52 (figur 5 og tabell 11) og forekomsten av nedgang i FVC i % predikert over 52 uker (tabell 12), noe som ytterligere underbygger effekten av Ofev på å forsinke

utviklingen av SSc-ILD. Færre pasienter i Ofev-gruppen hadde dessuten en absolutt nedgang i FVC > 5 % predikert (20,6 % i Ofev-gruppen vs. 28,5 % i placebogruppen, OR=0,65, p=0,0287). Den relative nedgangen i FVC i ml > 10 % var sammenlignbar mellom begge gruppene (16,7 % i Ofev-gruppen vs. 18,1 % i placebogruppen, OR=0,91, p=0,6842). I disse analysene ble manglende FVC-verdier i uke 52 representert av pasientens dårligste behandlingsverdi.

En undersøkende analyse av data opp til 100 uker (maksimal behandlingsvarighet i SENSICIS) antydde at behandlingseffekten av Ofev på forsinkelse av utviklingen av SSc-ILD vedvarte utover 52 uker.

**Figur 5: Gjennomsnittlig (SEM) observert endring i FVC fra baseline (ml) over 52 uker**



**Tabell 11: Absolutt endring i FVC (ml) fra baseline i uke 52**

	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	288	288
Gjennomsnitt (SD) ved baseline	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Gjennomsnittlig <sup>1</sup> (SE) endring fra baseline i uke 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Sammenligning med placebo		
Gjennomsnitt <sup>1</sup>		46,4
95 % KI		(8,1, 84,7)
p-verdi		< 0,05

<sup>1</sup>Basert på en blandet modell for gjentatte målinger (MMRM) med faste kategoriske effekter av ATA-status, besøk, behandling-etter-besøk-interaksjon, baseline-etter-besøk-interaksjon, alder, kjønn og høyde. Besøk var den gjentatte målingen. Feil innen pasienten ble modellert med en ustrukturert varians-kovarians-struktur. Justert gjennomsnitt var basert på alle analyserte pasienter i modellen (ikke bare pasienter med en baselinemåling og en måling i uke 52).

**Tabell 12: Årlig reduksjonshastighet av FVC (% predikert) over 52 uker**

	Placebo	Ofev 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	288	287
Reduksjonshastighet <sup>1</sup> (SE) over 52 uker	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Sammenligning med placebo		
Forskjell <sup>1</sup>		1,15
95 % KI		(0,09, 2,21)
p-verdi		< 0,05

<sup>1</sup>Basert på en tilfeldig koeffisientregresjon med faste kategoriske effekter av behandling, ATA-status, faste kontinuerlige effekter av tid, FVC ved baseline [% pred], og inkludert behandling-etter-tid- og baseline-etter-tid-interaksjoner. Tilfeldig effekt ble inkludert for pasientspesifikt skjæringspunkt og tid. Feil innen pasienten ble modellert med en ustrukturert varians-kovarians-matrise. Interindividuell variabilitet ble modellert ved en varianskomponenter-variaskovarians-matrise

#### Endring fra baseline i modifisert Rodnan Skin Score (mRSS) i uke 52

Den justerte, gjennomsnittlige absolutte endringen fra baseline i mRSS i uke 52 var sammenlignbar mellom Ofev-gruppen (-2,17 (95 % KI -2,69, -1,65)) og placebogruppen (-1,96 (95 % KI -2,48, -1,45)). Den justerte, gjennomsnittlige forskjellen mellom behandlingsgruppene var -0,21 (95 % KI -0,94, 0,53; p = 0,5785).

#### Endring fra baseline i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) totalskår i uke 52

Den justerte, gjennomsnittlige absolutte endringen fra baseline i SGRQ totalskår i uke 52 var sammenlignbar mellom Ofev-gruppen (0,81 (95 % KI -0,92, 2,55)) og placebogruppen (-0,88 (95 % KI -2,58, 0,82)). Den justerte, gjennomsnittlige forskjellen mellom behandlingsgruppene var 1,69 (95 % KI -0,73, 4,12; p = 0,1711).

#### Analyse av overlevelse

Dødelighet for hele studien var sammenlignbar mellom Ofev-gruppen (N=10; 3,5 %) og placebogruppen (N=9; 3,1 %). Analysen av tid til død for hele studien resulterte i en HR på 1,16 (95 % KI 0,47, 2,84; p = 0,7535).

#### QT-intervall

I en egen studie av pasienter med nyrecellekreft ble QT/QTc-målinger registrert, og viste at en oral enkeltdose 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

##### *Fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) hos barn og ungdom*

Klinisk sikkerhet og effekt av Ofev hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år med klinisk signifikant fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) ble vurdert i en eksplorerende, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie (InPedILD 1199.337) (se pkt. 4.2).

InPedILD-studien inkluderte barn og ungdom i alderen 6 til 17 år med klinisk signifikant fibroserende ILD og predikert FVC på minst 25 %. Pasienter ble klassifisert som å ha fibroserende ILD basert på påvisning av fibrose ved to HRCT-skanninger (med én HRCT-skanning utført i løpet av de siste 12 månedene) eller påvisning av fibrose ved lungebiopsi og én HRCT-skanning utført innen de foregående 12 månedene.

Klinisk signifikant sykdom ble definert som en Fan-score  $\geq 3$  eller dokumentert påvisning av klinisk progresjon over enhver tidsramme. Påvisning av klinisk progresjon var basert på en relativ nedgang i predikert FVC  $\geq 10$  %, en relativ nedgang i predikert FVC på 5-10 % med forverrede symptomer, forverret fibrose på HRCT eller andre mål på klinisk forverring som tilskrives progressiv lungefibrose



(f.eks. oksygenbehov, redusert diffusjonskapasitet), selv om dette ikke var et krav for deltakelse for pasienter med en Fan-score på  $\geq 3$ .

Pasienter ble randomisert i et 2:1-forhold til å få enten Ofev to ganger daglig (doser justert for vekt, inkludert bruken av en kapsel med 25 mg) eller tilsvarende placebo i 24 uker etterfulgt av en åpen behandling med nintedanib med variabel varighet. Bruk av standardbehandling som ansett som klinisk indisert av den behandelende legen var tillatt.

Totalt 39 pasienter ble randomisert (61,5 % jenter), (6-11 år: 12 pasienter, 12-17 år: 27 pasienter). Gjennomsnittlig [standardavvik (SD)] alder var 12,6 (3,3) år. Gjennomsnittlig (SD) vekt var 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 år: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 år: 49,1 kg (16,0 kg).

Studie 1199-0337 inkluderte pasienter med et bredt spekter av sykdommer. De hyppigste enkelte underliggende ILD-diagnosene var «surfaktant proteinmangel» (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %), «systemisk sklerose» (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %), og «pneumonitt fremkalt av toksin/stråling/legemiddel» (nintedanib: 11,5 %, placebo 7,7 %). Kronisk hypersensitivitetspneumonitt ble rapportert for 2 pasienter (nintedanib: 7,7 %). De gjenværende underliggende ILD-diagnosene rapportert for 1 pasient hver var post-HSCT-fibrose, juvenil RA, juvenil idiopatisk artritt, dermatomyositt (DM), deskvamativ interstitiell pneumonitt, influensa H1N1, ukklar (kronisk diffus lungesykdom), Copa-syndrom, Copa-genmutasjon, udifferensiert bindevevssykdom, postinfeksiøs bronkiolitis obliterans, uspesifisert ILD, idiopatisk og stikkassosiert vaskulopati.

Alle pasienter ble rapportert med minst 1 samtidig behandling i den dobbeltblinde perioden. Bruk av samtidige terapier (baseline, under behandling og seponering av legemidler etter studien) for å behandle den underliggende sykdommen, inkludert kortikosteroider og immunmodulatorer var tillatt.

De primære endepunktsresultatene var:

- Eksponering for nintedanib beskrevet som  $AUC_{\tau,ss}$  basert på prøvetaking ved steady-state var i hovedsak tilsvarende hos barn og ungdom og sammenlignbar med  $AUC_{\tau,ss}$  observert hos voksne (se pkt. 5.2).
- Prosentandelen pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger ved uke 24, var 84,6 % i nintedanibgruppen (6-11 år: 75,0 %, 12-17 år: 88,9 %) og 84,6 % i placebogruppen (6-11 år: 100 %, 12-17 år: 77,8 %).

Det var ikke noe primært effektendepunkt i studien.

Sekundært endepunkt for lungefunksjon var endringen i predikert FVC % (Forced Vital Capacity) fra baseline ved uke 24 og uke 52. Justert gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 24 i predikert FVC % var 0,31 (95 % KI -2,36, 2,98) i nintedanibgruppen og -0,89 (95 % KI -4,61, 2,82) i placebogruppen, med en forskjell i justert gjennomsnitt (95 % KI) for predikert FVC % på 1,21 (95 % KI -3,40, 5,81) i favør av nintedanib. Ved uke 52 var justert gjennomsnitt for endring fra baseline i predikert FVC % mellom behandlingsgruppene, 1,77 (95 % KI -4,70, 8,25).

Det ble observert høy variasjon i respons på behandling med nintedanib blant pediatriske pasienter for det predikerte endepunktet FVC % og en rekke andre eksplorative effektendepunkter.

Sikkerhetsrelaterte sekundære endepunkter omfattet:

- Prosentandel av pasienter med behandlingsrelaterte patologiske funn av epifysevekstskiver, som var lik på tvers av behandlingsgruppene ved uke 24 (7,7 % i begge behandlingsgrupper). Inntil uke 52 var prosentandelen av pasienter med patologiske funn nintedanib/nintedanib: 11,5 % og placebo/nintedanib: 15,4 %.
- Prosentandelen av pasienter med behandlingsrelaterte patologiske funn ved tannundersøkelse eller avbildning, som var 46,2 % i nintedanibgruppen og 38,5 % i placebogruppen inntil uke 24. Inntil uke 52 var prosentandelen av pasienter med patologiske funn nintedanib/nintedanib: 50,0 % og placebo/nintedanib: 46,2 %.

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 om pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ofev i den pediatrike populasjonen under 6 år med fibroserende ILD (se pkt. 4.2 for informasjon om 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 transportøffekter og betydelig førstepassasjemetabolisme. Nintedanibeksponering økte doseproporsjonalt i doseområdet 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).

I en *in vitro*-studie hadde blanding av nintedanibkapsler med en liten mengde eplemos eller sjokoladepudding i opptil 15 minutter ingen innvirkning på den farmasøytiske kvaliteten. Hevelse og deformasjon av kapslene er blitt observert på grunn av at gelatinkapselskallet tar opp vann når det eksponeres for den bløte maten. Det forventes derfor ikke at den kliniske effekten blir forandret hvis kapslene tas umiddelbart med bløt mat.

### 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 bindingsproteinet. 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 induserte 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 legemiddelrelatert radioaktivitet etter oral administrering av [ $^{14}$ C] 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  $C_{\text{maks}}$  og 1,38-ganger for  $AUC_{\tau}$ . 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, pasienter med annen kronisk fibroserende ILD med en progressiv fenotype, pasienter med SSC-ILD 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), lett 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  $\geq 75$  år sammenlignet med pasienter under 65 år

#### *Pediatrik populasjon*

Basert på analysen av farmakokinetiske data i studien InPedILD (1199.337) resulterte oral administrasjon av nintedanib i henhold til den vektbaserte doseringsalgoritmen i eksponering innenfor området observert hos voksne pasienter. De observerte geometriske gjennomsnittlige  $AUC_{\tau,ss}$ -eksponeringene (geometrisk variasjonskoeffisient) var 175 ng/ml time (85,1 %) og 167 ng/ml time (83,6 %) hos henholdsvis 10 pasienter i alderen 6 til 11 år og 23 pasienter i alderen 12 til 17 år.

#### *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 koreanere sammenlignet med kaukasiere (korrigert for kroppsvekt). Data fra svarte pasienter var svært begrenset, men i samme område som for kaukasiere.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

I en enkeltdose fase I-studie sammenlignet med friske frivillige, var eksponeringen for nintedanib, basert på  $C_{\text{max}}$  og AUC, 2,2 ganger høyere hos frivillige med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A; 90 % KI var 1,3 – 3,7 for  $C_{\text{max}}$  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  $C_{\text{max}}$  (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).

#### *Samtidig behandling med bosentan*

I en dedikert farmakokinetisk studie ble samtidig behandling av Ofev med bosentan undersøkt hos friske frivillige. Forsøkspersonene fikk en enkeltdose med 150 mg Ofev før og etter flere doser med 125 mg bosentan to ganger daglig ved steady-state. De justerte geometriske gjennomsnittsforskjellene (90 % konfidensintervall (KI)) var 103 % (86 %-124 %) og 99 % (91 %-107 %) for henholdsvis  $C_{max}$  og  $AUC_{0-tz}$  av nintedanib (n=13). Dette indikerer at samtidig administrering av nintedanib med bosentan ikke endret farmakokinetikken til nintedanib.

#### *Samtidig behandling med oral hormonprevensjon*

I en farmakokinetikkstudie fikk kvinnelige pasienter med SSc-ILD en enkeltdose med en kombinasjon av 30 mikrogram etinyløstradiol og 150 mikrogram levonorgestrel før og etter 150 mg nintedanib dosert to ganger daglig i minst 10 dager. De justerte ratio av geometriske gjennomsnitt (90 % konfidensintervall (KI)) var henholdsvis 117 % (108-127 %;  $C_{max}$ ) og 101 % (93-111 %;  $AUC_{0-tz}$ ) for etinyløstradiol og 101 % (90-113 %;  $C_{max}$ ) og 96 % (91-102 %;  $AUC_{0-tz}$ ) for levonorgestrel (n = 15), noe som indikerer at samtidig administrering av nintedanib ikke har noen relevant effekt på plasmaeksponeringen for etinyløstradiol og levonorgestrel.

#### *Sammenheng mellom eksponering og respons*

Analyser av eksponeringsrespons hos pasienter med IPF og annen kronisk fibroserendeILD med en progressiv fenotype, indikerte en svak sammenheng mellom nintedanibs plasmaeksponering og økt ALAT og/eller ASAT. Faktisk administrert dose kan være en bedre prediktor for risikoen for å utvikle diaré av enhver intensitet, selv om plasmaeksponering som risikoavgjørende faktor ikke kunne utelukkes (se pkt. 4.4).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### Generell toksikologi

Toksisitetsstudier med enkeltdoser hos rotter og mus indikerte et lavt akutt toksisk potensiale for nintedanib. I studier av toksitetstester med gjentatt dosering hos ungrøtter, ble det observert irreversible endringer i emalje og dentin i de kontinuerlig hurtigvoksende fortennene, men ikke i premolarer eller molarer. I tillegg ble det observert fortykkelse av epifyseskiver under beinvekstfaser, og dette var reversibelt etter seponering. 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 toksisitetsstudier 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.

### Reproduksjonstoksisitet

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 embryo-føtal dødelighet og teratogene effekter observert ved en eksponering ca. 3 ganger høyere enn ved MRHD, men mulige effekter på embryo-føtal 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 karsinogenisitetstudiene i mus og rotter viste ingen holdepunkter for karsinogent potensiale av nintedanib.

Gentoksisitetstudier viste ikke mutagent potensiale for nintedanib.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Kapselinnhold

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

#### Kapselskall

gelatin  
glyserol (85 %)  
titandioksid (E171)  
jernoksid, rødt (E172)  
jernoksid, gult (E172)

### **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 100 mg myke kapsler leveres i følgende pakningsstørrelser:

- 30 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endoseblisterpakninger
- 60 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endoseblisterpakninger

### Ofev 150 mg myke kapsler

Ofev 150 mg myke kapsler leveres i følgende pakningsstørrelser:

- 30 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endoseblisterpakninger
- 60 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endoseblisterpakninger

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hendene må vaskes umiddelbart med rikelig med vann hvis de kommer i kontakt med kapselens innhold (se pkt. 4.2).

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)**

### Ofev 100 mg myke kapsler

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

### Ofev 150 mg myke kapsler

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. januar 2015

Dato for siste fornyelse: 23. september 2019

## **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(E) 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(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **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-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) 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 YTRE EMBALLASJE****ESKE FOR BLISTER 100 mg****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 -VEI(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  
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  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE FOR BLISTER 150 mg****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 -VEI(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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**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  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER 100 mg**

**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 BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER 150 mg**

**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

**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.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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, et legemiddel som tilhører klassen av såkalte tyrosinkinasehemmere, og brukes til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF), andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype og systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD) hos voksne.

##### 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 ytterligere arrdannelse og stivhet i lungene.

##### Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype

I tillegg til IPF finnes det andre tilstander der vevet i lungene dine blir tykt, stivt og arrete over tid (lungefibrose) og som stadig blir verre (progressiv fenotype). Eksempler på disse tilstandene er hypersensitivitetspneumonitt, autoimmun ILD (f.eks. ILD assosiert med leddgikt), idiopatisk uspesifikk interstitiell pneumoni, uklassifiserbar idiopatisk interstitiell pneumoni og andre former for ILD. Ofev bidrar til å redusere ytterligere arrdannelse og stivhet i lungene.

##### Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD)

Systemisk sklerose (SSc), også kjent som sklerodermi, er en sjelden, kronisk, autoimmun sykdom som påvirker bindevevet i mange deler av kroppen. SSc forårsaker fibrose (arrdannelse og stivhet) i huden og andre indre organer, som lungene. Når lungene angripes av fibrose, kalles det interstitiell lungesykdom (ILD), og derfor kalles tilstanden SSc-ILD. Fibrose i lungene reduserer evnen til å transportere oksygen til blodstrømmen, og pustekapasiteten reduseres. Ofev bidrar til å redusere ytterligere arrdannelse og stivhet i lungene.

## 2. Hva du må vite før du bruker Ofev

### Bruk ikke Ofev

- dersom du er gravid
- 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

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Ofev,

- dersom du har eller har hatt leverproblemer
- dersom du har eller har hatt nyreproblemer, eller dersom du har fått påvist økt mengde protein i urinen
- 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.
- dersom du har høyt blodtrykk
- dersom du har unormalt høyt blodtrykk i blodkarene i lungene (pulmonal hypertensjon)
- dersom du har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen

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 (gulstott), 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 en kombinasjon av sterke smerter eller kramper i magen, rødt blod i avføringen eller diaré, da dette kan være symptomer på tarmbetennelse på grunn av utilstrekkelig blodforsyning
- 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
- dersom du får blåmerker, blødninger, feber, utmattelse og forvirring. Dette kan være tegn på skader på blodkarene kalt trombotisk mikroangiopati (TMA).

### Barn og ungdom

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

### **Andre legemidler og Ofev**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert plantebaserte legemidler 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 plantebasert legemiddel til behandling av depresjon (johannesurt)

### **Graviditet og amming**

Snakk 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.

#### Graviditet

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

Du må ta en graviditetstest for å forsikre deg om at du ikke er gravid før du begynner behandlingen med Ofev. Snakk med legen.

#### Prevensjon

- Kvinner som kan bli gravide, må bruke en svært effektiv prevensjonsmetode for ikke å bli gravid når de begynner med Ofev, 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.
- Oppkast og/eller diaré eller andre mage-/tarmlilstander kan påvirke opptaket av oral hormonprevensjon, som p-piller, og kan redusere effekten av disse. Dersom du opplever dette, må du snakke med legen din om en alternativ, bedre egnet prevensjonsmetode.
- Rådfør deg umiddelbart med lege eller apotek dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid under behandlingen med Ofev.

#### Amming

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 øverst, avsnitt 2).

## **3. Hvordan du bruker Ofev**

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

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. Det anbefales at du tar kapslene sammen med mat, dvs. under eller straks før eller etter et måltid. Ikke åpne eller knus kapselen (se avsnitt 5).

### **Voksne**

Den anbefalte dosen er én kapsel på 100 mg to ganger daglig (totalt 200 mg daglig). 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 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 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:**

Snakk med legen din dersom du opplever bivirkninger.

#### Idiopatisk lungefibrose (IPF)

*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
- hodepine

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

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i tykktarmen
- 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
- hårtap (alopesi)
- økt mengde protein i urinen (proteinuri)

*Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)*

- nyresvikt
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)

#### Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype

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

- kvalme
- oppkast
- tap av matlyst
- smerter i magen (buken)
- unormale leverprøver

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

- vekttap
- høyt blodtrykk
- blødning
- alvorlige leverproblemer
- utslett
- hodepine

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

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i tykktarmen
- lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- gulsott, som er gulfarging av huden og det hvite i øynene på grunn av høye bilirubinnivåer
- kløe
- hjerteinfarkt
- hårtap (alopesi)
- økt mengde protein i urinen (proteinuri)

*Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)*

- nyresvikt
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)

#### Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD)

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

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

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

- blødning
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- tap av matlyst
- vekttap
- hodepine

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

- betennelse i tykktarmen
- alvorlige leverproblemer
- nyresvikt
- lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- utslett
- kløe

*Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)*

- hjerteinfarkt
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- gulsott, som er gulfarging av huden og det hvite i øynene på grunn av høye bilirubinnivåer
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)
- hårtap (alopesi)
- økt mengde protein i urinen (proteinuri)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 er den siste dagen i den angitte 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.

Hvis du kommer i kontakt med innholdet i kapselen, må du umiddelbart vaske hendene med rikelige mengder vann (se avsnitt 3).

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:  
Kapselinnhold: triglyserider av middels kjedelengde, hardfett, soyalecitin (E322) (se avsnitt 2)

Kapselskall: gelatin, glyserol (85 %), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172)

### **Hvordan Ofev ser ut og innholdet i pakningen**

Ofev 100 mg myke kapsler er ferskenfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler (ca. 16 x 6 mm) av myk gelatin, merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og tallet "100" på den ene siden.

Det finnes to pakningsstørrelser av Ofev 100 mg myke kapsler:

- 30 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endoseblisterpakninger
- 60 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endoseblisterpakninger

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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



Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
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**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**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 Danmark Norwegian  
branch  
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 București  
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 (Northern Ireland)**

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

**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>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Ofev 150 mg myke kapsler nintedanib

**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.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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, et legemiddel som tilhører klassen av såkalte tyrosinkinasehemmere, og brukes til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF), andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype og systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD) hos voksne.

##### 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 ytterligere arrdannelse og stivhet i lungene.

##### Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype

I tillegg til IPF finnes det andre tilstander der vevet i lungene dine blir tykt, stivt og arrete over tid (lungefibrose) og som stadig blir verre (progressiv fenotype). Eksempler på disse tilstandene er hypersensitivitetspneumonitt, autoimmun ILD (f.eks. ILD assosiert med leddgikt), idiopatisk uspesifikk interstitiell pneumoni, uklassifiserbar idiopatisk interstitiell pneumoni og andre former for ILD. Ofev bidrar til å redusere ytterligere arrdannelse og stivhet i lungene.

##### Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD)

Systemisk sklerose (SSc), også kjent som sklerodermi, er en sjelden, kronisk, autoimmun sykdom som påvirker bindevevet i mange deler av kroppen. SSc forårsaker fibrose (arrdannelse og stivhet) i huden og andre indre organer, som lungene. Når lungene angripes av fibrose, kalles det interstitiell lungesykdom (ILD), og derfor kalles tilstanden SSc-ILD. Fibrose i lungene reduserer evnen til å transportere oksygen til blodstrømmen, og pustekapasiteten reduseres. Ofev bidrar til å redusere ytterligere arrdannelse og stivhet i lungene.

## 2. Hva du må vite før du bruker Ofev

### Bruk ikke Ofev

- dersom du er gravid.
- 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

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Ofev,

- dersom du har eller har hatt leverproblemer
- dersom du har eller har hatt nyreproblemer, eller dersom du har fått påvist økt mengde protein i urinen
- 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.
- dersom du har høyt blodtrykk
- dersom du har unormalt høyt blodtrykk i blodkarene i lungene (pulmonal hypertensjon)
- dersom du har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen

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.

Informer 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 (gulstott), 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 en kombinasjon av sterke smerter eller kramper i magen, rødt blod i avføringen eller diaré, da dette kan være symptomer på tarmbetennelse på grunn av utilstrekkelig blodforsyning
- 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
- dersom du får blåmerker, blødninger, feber, utmattelse og forvirring. Dette kan være tegn på skader på blodkarene kalt trombotisk mikroangiopati (TMA).

### Barn og ungdom

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

### **Andre legemidler og Ofev**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert plantebaserte legemidler 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 plantebasert legemiddel til behandling av depresjon (johannesurt)

### **Graviditet og amming**

Snakk 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.

#### Graviditet

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

Du må ta en graviditetstest for å forsikre deg om at du ikke er gravid, før du begynner behandlingen med Ofev. Snakk med legen.

#### Prevensjon

- Kvinner som kan bli gravide må bruke en svært effektiv prevensjonsmetode for ikke å bli gravid når de begynner med Ofev, 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.
- Oppkast og/eller diaré eller andre mage-/tarmtilstander kan påvirke opptaket av oral hormonprevensjon, som p-piller, og kan redusere effekten av disse. Dersom du opplever dette, må du snakke med legen din om en alternativ, bedre egnet prevensjonsmetode.
- Rådfør deg umiddelbart med lege eller apotek dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid under behandlingen med Ofev.

#### Amming

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 øverst, avsnitt 2).

## **3. Hvordan du bruker Ofev**

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

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. Det anbefales at du tar kapslene sammen med mat, dvs. under eller straks før eller etter et måltid. Ikke åpne eller knus kapselen (se avsnitt 5).

### **Voksne**

Den anbefalte dosen er én kapsel på 150 mg to ganger daglig (totalt 300 mg daglig). 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 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 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:**

Snakk med legen din dersom du opplever bivirkninger.

### Idiopatisk lungefibrose (IPF)

*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
- hodepine

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

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i tykktarmen
- 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
- hårtap (alopesi)
- økt mengde protein i urinen (proteinuri)

*Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)*

- nyresvikt
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)

#### Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype

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

- kvalme
- oppkast
- tap av matlyst
- smerter i magen (buken)
- unormale leverprøver

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

- vekttap
- høyt blodtrykk
- blødning
- alvorlige leverproblemer
- utslett
- hodepine

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

- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i tykktarmen
- lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- gulsott, som er gulfarging av huden og det hvite i øynene på grunn av høye bilirubinnivåer
- kløe
- hjerteinfarkt
- hårtap (alopesi)
- økt mengde protein i urinen (proteinuri)

*Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)*

- nyresvikt
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)

## Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD)

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

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

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

- blødning
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- tap av matlyst
- vekttap
- hodepine

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

- betennelse i tykktarmen
- alvorlige leverproblemer
- nyresvikt
- lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- utslett
- kløe

*Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)*

- hjerteinfarkt
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- gulsott, som er gulfarging av huden og det hvite i øynene på grunn av høye bilirubinnivåer
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)
- hårtap (alopesi)
- økt mengde protein i urinen (proteinuri)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 er den siste dagen i den angitte 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.

Hvis du kommer i kontakt med innholdet i kapselen, må du umiddelbart vaske hendene med rikelige mengder vann (se avsnitt 3).



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) (se avsnitt 2)
  - Kapselskall: gelatin, glyserol (85 %), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172)

### **Hvordan Ofev ser ut og innholdet i pakningen**

Ofev 150 mg myke kapsler er brunfargede, ugjennomsiktige, avlange kapsler (ca. 18 x 7 mm) av myk gelatin, merket med Boehringer Ingelheims firmalogo og tallet "150" på den ene siden.

Det finnes to pakningsstørrelser av Ofev 150 mg myke kapsler:

- 30 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endoseblisterpakninger
- 60 x 1 myke kapsler i perforerte aluminium/aluminium endoseblisterpakninger

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
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**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**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 Danmark Norwegian  
branch  
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 București  
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
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 (Northern Ireland)**

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

**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>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).