

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofev 100 mg zachte capsules

Ofev 150 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een capsule bevat 100 mg nintedanib (als esilaat)

Een capsule bevat 150 mg nintedanib (als esilaat)

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke capsule bevat 1,2 mg sojalecithine.

Elke capsule bevat 1,8 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule (capsule).

Ofev 100 mg zachte capsules zijn perzikkleurige, ondoorzichtige, langwerpige zachte gelatinecapsules aan één kant in zwart bedrukt met het Boehringer Ingelheim-bedrijfslogo en het getal '100'.

Ofev 150 mg zachte capsules zijn bruinkleurige, ondoorzichtige, langwerpige zachte gelatinecapsules aan één kant in zwart bedrukt met het Boehringer Ingelheim-bedrijfslogo en het getal '150'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ofev is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Ofev dient te worden ingesteld door artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van IPF.

Dosering

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 150 mg nintedanib, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur.

Het gebruik van de dosering van 100 mg tweemaal daags wordt uitsluitend aanbevolen bij patiënten die de dosering van 150 mg tweemaal daags niet verdragen.

Als een dosis is vergeten, dan dient de patiënt verder te gaan met de gebruikelijke dosis op het volgende geplande tijdstip. Een vergeten dosis mag niet alsnog ingenomen worden. De aanbevolen maximale dagdosis van 300 mg mag niet worden overschreden.

Dosisaanpassing

Indien symptomatische behandeling van eventuele bijwerkingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8) niet toereikend is, kan de dosering worden verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken. Als de bijwerkingen voldoende afgenomen zijn kan de Ofev-behandeling worden hervat met de volledige dosering (150 mg tweemaal daags) of met een lagere dosering (100 mg tweemaal daags). Patiënten die 100 mg tweemaal daags niet verdragen, dienen te stoppen met de behandeling.

In het geval de behandeling moet worden onderbroken vanwege stijgingen van aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) > 3 x bovenlimiet van normaal (ULN) kan de behandeling met Ofev worden hervat zodra de transaminasen tot uitgangswaarden gedaald zijn. De behandeling met Ofev dient te worden hervat met een aangepaste dosering (100 mg tweemaal daags), die vervolgens kan worden verhoogd tot de volledige dosering (150 mg tweemaal daags) (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Er zijn geen verschillen in veiligheid en werkzaamheid waargenomen bij oudere patiënten. Dosisaanpassing op grond van de leeftijd van de patiënt is vooraf niet nodig (zie rubriek 5.2). Bij patiënten ≥ 75 jaar is de kans groter dat een dosisverlaging nodig is om bijwerkingen te beperken (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Minder dan 1% van een enkelvoudige dosis nintedanib wordt uitgescheiden via de nieren (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie is aanpassing van de aanvangsdosis niet nodig. De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van nintedanib bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (< 30 ml/min creatinineklaring) zijn niet onderzocht.

Leverinsufficiëntie

Nintedanib wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via de gal en de feces (> 90%). De blootstelling nam toe bij patiënten met leverinsufficiëntie (Child-Pugh A, Child-Pugh B; zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh A) is de aanbevolen dosis Ofev 100 mg tweemaal daags, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh A) dient onderbreken of staken van de behandeling te worden overwogen voor de behandeling van bijwerkingen. De veiligheid en werkzaamheid van nintedanib bij patiënten met matig ernstige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Behandeling met Ofev bij patiënten met matig ernstige of ernstige leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ofev bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ofev is voor oraal gebruik. De capsules moeten ingenomen worden bij de maaltijd. De capsule innemen met water en in zijn geheel doorslikken. De capsule niet doorbijten of open maken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor nintedanib, pinda's of soja, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gastro-intestinale aandoeningen

Diarree

In de INPULSIS-onderzoeken (zie rubriek 5.1) was diarree de meest gemelde gastro-intestinale bijwerking. Diarree kwam voor bij 62,4% van de patiënten behandeld met Ofev versus 18,4% bij placebo (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten was de diarree licht tot matig ernstig van aard en trad op in de eerste 3 maanden van de behandeling. In klinische onderzoeken leidde diarree bij 10,7% van de patiënten tot dosisverlaging en bij 4,4% van de patiënten tot staken van de behandeling met nintedanib.

In de postmarketingperiode zijn gevallen gemeld van ernstige diarree, die leidden tot dehydratie en elektrolytstoornissen. Patiënten dienen bij de eerste tekenen te worden behandeld met voldoende vochtinname en anti-diarreemiddelen, bijv. loperamide. Onderbreking van de behandeling kan nodig zijn. De behandeling met Ofev kan worden hervat met een lagere dosering (100 mg tweemaal daags) of met de volledige dosering (150 mg tweemaal daags). In het geval de diarree ondanks symptomatische behandeling aanhoudt, moet de behandeling met Ofev worden gestaakt.

Misselijkheid en braken

Misselijkheid en braken waren veel gemelde gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten waren de misselijkheid en het braken licht tot matig ernstig van aard. Misselijkheid was voor 2,0% van de patiënten reden om te stoppen met nintedanib. Braken leidde bij 0,8% van de patiënten tot staken van de behandeling.

Als de klachten aanhouden, ondanks symptomatische behandeling (met inbegrip van anti-emetica), kan dosisverlaging of het onderbreken van de behandeling nodig zijn. De behandeling kan worden hervat met een lagere dosering (100 mg tweemaal daags) of met de volledige dosering (150 mg tweemaal daags). In het geval van ernstige en aanhoudende klachten moet de behandeling met Ofev worden gestaakt.

Leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van Ofev zijn niet onderzocht bij patiënten met matig ernstige (Child-Pugh B) of ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie. Daarom wordt behandeling met Ofev niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.2). Vanwege de verhoogde blootstelling kan bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie het risico op bijwerkingen verhoogd zijn (Child-Pugh A). Patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) dienen behandeld te worden met een verlaagde dosis van Ofev (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Gevalen van door het geneesmiddel veroorzaakte leverschade, waaronder ernstige leverschade met fatale afloop, zijn waargenomen bij behandeling met nintedanib. De meeste gevallen van leverfunctiestoornissen traden op in de eerste drie maanden van de behandeling. Om die reden dienen de levertransaminase- en bilirubinespiegels vóór aanvang van de behandeling met Ofev en gedurende de eerste maand van de behandeling met Ofev te worden bepaald. Patiënten dienen in de daaropvolgende twee maanden van de behandeling regelmatig gecontroleerd te worden en daarna periodiek, bijv. bij elk patiëntenbezoek of wanneer klinisch aangewezen.

Verhogingen van leverenzymen (ALAT, ASAT, AF, gammaglutamyltransferase (gamma-GT)) en bilirubine waren in de meerderheid van de gevallen omkeerbaar door dosisverlaging of onderbreking van de behandeling. Als de waarden van de transaminases (ASAT of ALAT) stijgen tot meer dan 3 x ULN dient de dosering te worden verlaagd of de behandeling met Ofev tijdelijk te worden gestaakt. De patiënt dient daarna nauwlettend te worden gevolgd. Zodra de transaminasewaarden tot uitgangswaarden teruggekeerd zijn, kan de behandeling met Ofev worden hervat met een volledige dosering (150 mg tweemaal daags) of met een aangepaste dosering (100 mg tweemaal daags), die vervolgens kan worden verhoogd tot de volledige dosering (zie rubriek 4.2). Als verhoogde leverfuncties gepaard gaan met klinische verschijnselen die wijzen op leverschade, bijv. geelzucht, dan moet de behandeling met Ofev permanent worden gestaakt. Mogelijke andere oorzaken van de stijging van de leverenzymen moeten onderzocht worden.

Patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 65 kg), patiënten van Aziatische afkomst en vrouwelijke patiënten hebben een hoger risico op leverenzymstijgingen. Nintedanib-blootstelling nam lineair toe met de leeftijd van de patiënt, wat ook kan resulteren in een verhoogde kans op het ontwikkelen van leverenzymstijging (zie rubriek 5.2). Nauwgezette controle wordt aanbevolen bij patiënten met deze risicofactoren.

Nierfunctie

Gevallen van nierinsufficiëntie/nierfalen, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij het gebruik van nintedanib (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gecontroleerd tijdens behandeling met nintedanib, waarbij bijzondere aandacht moet worden besteed aan die patiënten die risicofactoren vertonen voor nierinsufficiëntie/nierfalen. In geval van nierinsufficiëntie/nierfalen, moet een aanpassing van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.2 *Dosisaanpassing*).

Bloedingen

Blokkade van de VEGFR (vasculaire endotheliale groeifactor-receptor) kan een verhoogd risico op bloedingen met zich meebrengen. In de INPULSIS-onderzoeken was de frequentie van bloedingen in de Ofev-arm licht verhoogd in vergelijking met de placebo-arm (10,3% versus 7,8%). Het merendeel van de bloedingen betrof niet-ernstige bloedneuzen. Ernstige bloedingen traden zelden op en werden in beide groepen even vaak gezien (placebo: 1,4%; Ofev: 1,3%).

Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, waaronder patiënten met erfelijke aanleg voor bloedingen of patiënten die de volledige dosering van een antistollingsbehandeling gebruikten, werden niet opgenomen in de INPULSIS-onderzoeken. In de postmarketingperiode zijn niet-ernstige en ernstige bloedingen gemeld, waarvan enkele met fatale afloop (zowel bij patiënten die werden behandeld met antistollingsmiddelen of andere geneesmiddelen die bloedingen kunnen veroorzaken als bij patiënten die daar niet mee werden behandeld). Daarom moeten deze patiënten alleen worden behandeld met Ofev als het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico. De bloedingen in de postmarketingperiode komen onder andere voor, in het maag-darmstelsel, het ademhalingsstelsel en het centrale zenuwstelsel, waarbij die in het maag-darmstelsel het meest voorkomen.

Arteriële trombo-embolische complicaties

Patiënten die recent een myocardinfarct of beroerte hadden doorgemaakt waren uitgesloten van deelname aan de INPULSIS-onderzoeken. Arteriële trombo-embolische complicaties werden niet vaak gemeld: bij 0,7% van de patiënten in de placebogroep en bij 2,5% van de patiënten in de nintedanib-groep. Alhoewel ischemische hartziekte als bijwerking even vaak voorkwam in de nintedanib- als in de placebogroep, kwamen er meer myocardinfarcten voor in de nintedanib-groep (1,6%) dan in de placebogroep (0,5%). Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, onder wie patiënten met coronair vaatlijden. Onderbreking van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die klachten of verschijnselen krijgen die wijzen op acute myocardischemie.

Veneuze trombo-embolie

In de INPULSIS-studies werd geen verhoogd risico op veneuze trombo-embolie waargenomen bij patiënten behandeld met nintedanib. Op grond van het werkingsmechanisme van nintedanib kan een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties worden verwacht.

Maag-darmperforaties

In de INPULSIS-studies lag de frequentie van patiënten met een perforatie in beide behandelingsgroepen zeer laag: 0% placebo; 0,3% Ofev (2 patiënten). Op grond van het werkingsmechanisme van nintedanib kan een verhoogd risico op maag-darmperforaties worden verwacht. In de postmarketingperiode zijn gevallen gemeld van maag-darmperforaties, waarvan enkele met fatale afloop. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die eerder een buikoperatie hebben ondergaan, een voorgeschiedenis hebben van peptische ulceratie of divertikelziekte of gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of NSAID's. Ofev mag op zijn vroegst 4 weken na een buikoperatie worden gestart. Therapie met Ofev moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een maag-darmperforatie ontwikkelen.

Hypertensie

Het gebruik van Ofev kan de bloeddruk doen stijgen. De bloeddruk moet periodiek worden gecontroleerd en indien klinisch geïndiceerd.

Complicaties bij wondgenezing

In de INPULSIS-studies werd geen verhoogde frequentie van verstoorde wondgenezing waargenomen. Op grond van het werkingsmechanisme kan bij nintedanib een verstoorde wondgenezing worden verwacht. Het effect van nintedanib op de wondgenezing is niet gericht onderzocht. Behandeling met Ofev mag daarom alleen worden gestart of – in geval van perioperatieve onderbreking – worden hervat als klinisch is vastgesteld dat voldoende wondheling heeft plaats gevonden.

Gelijktijdige toediening met pirfenidon

In een gerichte farmacokinetische studie werd de gelijktijdige behandeling van nintedanib met pirfenidon onderzocht bij patiënten met IPF. Op basis van deze resultaten is er geen bewijs van een relevante farmacokinetische geneesmiddelinteractie tussen nintedanib en pirfenidon bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 5.2). Aanvullende gegevens van het fase IV-onderzoek INJOURNEY met Ofev 150 mg tweemaal daags met toevoeging van pirfenidon gedurende 12 weken, worden beschreven in rubriek 5.1. Vanwege het beperkte aantal patiënten, kwamen in deze studie alleen de meest voorkomende bijwerkingen naar voren. Er was een toename van gastro-intestinale bijwerkingen zichtbaar en een trend naar een toename van bijwerkingen van de lever. Omdat het veiligheidsprofiel voor beide geneesmiddelen vergelijkbaar is, kunnen additieve bijwerkingen, waaronder gastro-intestinale bijwerkingen en bijwerkingen van de lever, worden verwacht. De baten-risicobalans van gelijktijdige behandeling met pirfenidon is niet vastgesteld.

Effect op QT-interval

Er werd in het klinisch onderzoeksprogramma voor nintedanib geen verlengde QT-tijd waargenomen (zie rubriek 5.1). Omdat van enkele andere tyrosinekinaseremmers bekend is dat ze een effect op de QT hebben, is voorzichtigheid geboden wanneer nintedanib wordt toegediend aan patiënten die een verlengde QTc kunnen ontwikkelen.

Allergische reacties

Van voedingsmiddelen op basis van soja is bekend dat ze allergische reacties kunnen veroorzaken waaronder ernstige anafylaxie bij mensen met soja-allergie. Patiënten met een bekende allergie voor pinda-eiwit hebben een verhoogd risico op ernstige reacties op soja-preparaten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

P-glycoproteïne (P-gp)

Nintedanib is een substraat van P-gp (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van nintedanib en ketoconazol (een krachtige P-gp-remmer) in een gerichte interactiestudie resulteerde in een 1,61 maal hogere blootstelling aan nintedanib op basis van de AUC en een 1,83 maal hogere blootstelling op basis van de C_{max} . In een interactiestudie naar gelijktijdige toediening van nintedanib en rifampicine (een krachtige P-gp-inductor) daalde de blootstelling aan nintedanib tot 50,3% op basis van de AUC en tot 60,3% op basis van de C_{max} in vergelijking met nintedanibmonotherapie. Gelijktijdig toegediende krachtige P-gp-remmers (zoals ketoconazol, erytromycine of ciclosporine) kunnen de

blootstelling aan nintedanib verhogen. In dergelijke gevallen dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden op verdraagbaarheid van nintedanib. De behandeling van bijwerkingen kan dosisverlaging, onderbreking of stoppen van de behandeling met Ofev vereisen (zie rubriek 4.2).

Krachtige P-gp-inductoren (zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid) kunnen de blootstelling aan nintedanib verlagen. In die gevallen moet een alternatief gelijktijdig te gebruiken geneesmiddel met geen of minimale P-gp-inductie worden overwogen.

Cytochroom (CYP)-enzymen

Slechts een klein deel van de biotransformatie van nintedanib verloopt via CYP-enzymen. Pre-klinisch onderzoek toont aan dat nintedanib en de nintedanibmetabolieten (de vrije zuurgroep BIBF 1202 en diens glucuronide BIBF 1202-glucuronide) geen CYP-enzymen remmen of induceren (zie rubriek 5.2). De kans op geneesmiddelinteracties met nintedanib via het CYP-systeem wordt daarom gering geacht.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

De mogelijkheid van een interactie tussen nintedanib en hormonale anticonceptiva is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie

Nintedanib kan bij de mens foetale schade veroorzaken (zie rubriek 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden uitgelegd dat ze niet in verwachting mogen raken tijdens de behandeling met Ofev. Zij moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens Ofev-gebruik en tot ten minste 3 maanden na de laatste dosis Ofev. Aangezien het effect van nintedanib op de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva niet onderzocht is, moeten barrièremethoden als tweede vorm van anticonceptie worden toegepast om zwangerschap te voorkomen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Ofev bij zwangere vrouwen, maar in preklinisch dieronderzoek bleek nintedanib reproductietoxisch (zie rubriek 5.3). Omdat nintedanib mogelijk ook bij de mens foetale schade kan veroorzaken, mag het niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Vrouwelijke patiënten dienen te worden geïnstrueerd hun arts of apotheker te informeren wanneer zij zwanger worden tijdens de behandeling met Ofev.

Als de patiënt zwanger wordt tijdens Ofev-gebruik, moet ze op de hoogte worden gebracht van het mogelijke gevaar voor de foetus. Beëindiging van de behandeling met Ofev moet dan worden overwogen.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de uitscheiding van nintedanib en zijn metabolieten in de moedermelk. Preklinische studies lieten zien dat kleine hoeveelheden nintedanib en zijn metabolieten ($\leq 0,5\%$ van de toegediende dosis) werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Ofev.

Vruchtbaarheid

Pre-klinisch onderzoek heeft geen aanwijzingen opgeleverd dat de mannelijke vruchtbaarheid verstoord wordt (zie 5.3). Subchronische en chronische toxiciteitsstudies bij ratten hebben geen aanwijzingen opgeleverd dat de vrouwelijke vruchtbaarheid verstoord wordt bij een systemische blootstelling vergelijkbaar met die van de maximale aanbevolen humane dosering (MRHD) van 150 mg tweemaal daags (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ofev heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden geadviseerd om gedurende de behandeling met Ofev voorzichtig te zijn tijdens het rijden of bij het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Nintedanib werd onderzocht in klinische studies bij 1529 patiënten met IPF. De veiligheidsgegevens die hieronder worden verstrekt zijn gebaseerd op twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken bij 1061 patiënten waarin de behandeling met nintedanib 150 mg tweemaal daags wordt vergeleken met placebo gedurende 52 weken (INPULSIS-1 en INPULSIS-2) en op gegevens uit de postmarketingperiode.

De meest gemelde bijwerkingen bij het gebruik van nintedanib waren diarree, misselijkheid en braken, buikpijn, een verminderde eetlust, gewichtsverlies en stijging van leverenzymen.

Zie ook rubriek 4.4 voor de behandeling van bepaalde bijwerkingen.

Tabel met bijwerkingen

De onderstaande Tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie categorie.

Tabel 1 geeft de frequentie weer van bijwerkingen die werden gemeld in de beide nintedanib-groepen samen (in totaal 638 patiënten) van de twee placebogecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken met een duur van 52 weken, of van de postmarketingperiode.

De frequentie categorieën worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Samenvatting van bijwerkingen per frequentie categorie

Frequentie	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Niet bekend
Systeem/ orgaanklasse				
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen			Trombocytopenie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtsverlies, Verminderde eetlust	Dehydratie	
Bloedvat - aandoeningen		Bloedingen (zie rubriek 4.4)	Hypertensie	
Maag-darmstelsel aandoeningen	Diarree, Misselijkheid, Buikpijn	Braken	Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen	Verhoogd alanineamino-transferase (ALAT), Verhoogd aspartaatamino-transferase (ASAT), Verhoogd Gammaglutamyltransferase (GGT)	Geneesmiddel-geïnduceerde leverschade (DILI) Hyperbilirubinemie, Verhoogd alkalische fosfatase (AF) in het bloed	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Pruritus	
Nier- en urinewegaandoeningen				Nierfalen (zie rubriek 4.4)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*Diarree*

Diarree werd gemeld bij 62,4% van de met nintedanib behandelde patiënten; in 3,3% van de gevallen was sprake van ernstige diarree. Bij meer dan tweederde van de patiënten begon de diarree al tijdens de eerste drie maanden van de behandeling. Voor 4,4% van de patiënten was diarree de reden om te stoppen met de behandeling. In de overige gevallen kon de diarree behandeld worden met anti-diarreemiddelen, aanpassing van de dosering of onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Verhoogde leverenzymen

Stijging van leverenzymen (zie rubriek 4.4) werd gemeld bij 13,6% van de met nintedanib behandelde patiënten. De verhoging van de leverenzymen was reversibel en ging niet gepaard met klinisch manifeste leverziekte.

Voor meer informatie over speciale populaties, aanbevolen maatregelen en aanpassingen van de dosis in het geval van diarree en leverenzymverhogingen, zie rubriek 4.4 en 4.2.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum of specifieke behandeling voor een overdosis Ofev. Twee patiënten in het oncologieprogramma gebruikten een te hoge dosering van maximaal 600 mg tweemaal daags gedurende acht dagen. De waargenomen bijwerkingen kwamen overeen met de bekende bijwerkingen van nintedanib: verhoogde leverenzymen en gastro-intestinale klachten. Beide patiënten herstelden van deze bijwerkingen. In de INPULSIS-onderzoeken gebruikte één patiënt per ongeluk 21 dagen lang 600 mg per dag. Een niet-ernstige bijwerking (nasofaryngitis) trad op en verdween tijdens de periode van de onjuiste dosering; verder werden geen nieuwe bijwerkingen gemeld. In geval van een overdosis moet de behandeling worden onderbroken en moet zo nodig ondersteunende behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, eiwitkinaseremmers, ATC-code: L01XE31

Werkingsmechanisme

Nintedanib is een klein-moleculaire tyrosinekinaseremmer die de activiteit blokkeert van receptoren, waaronder de van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptoren (PDGFR) α en β , de fibroblastgroeifactorreceptoren (FGFR) 1-3 en de vasculaire endotheliale groeifactorreceptoren (VEGFR) 1-3. Nintedanib bindt competitief aan de adenosinetrifosfaat (ATP)-bindingsplaats van deze receptoren en blokkeert de intracellulaire signaalroute. Bovendien blokkeert nintedanib de kinases Flt-3 (Fms-achtige tyrosineproteïnekinase), Lck (lymfocyt-specifiek tyrosineproteïnekinase), Lyn (tyrosineproteïnekinase lyn) en Src (proto-oncogene tyrosineproteïnekinase src).

Farmacodynamische effecten

Nintedanib blokkeert de activatie van FGFR- en PDGFR-signalroutes die essentieel zijn voor de proliferatie, migratie en differentiatie van longfibroblasten/myofibroblasten; cellen die een sleutelrol spelen in de pathologie van idiopathische pulmonale fibrose. De potentiële invloed van VEGFR-remming door nintedanib en de anti-angiogene activiteit van nintedanib op de IPF-pathologie zijn nog niet volledig opgehelderd. In preklinische ziektemodellen voor pulmonale fibrose oefent nintedanib een krachtige anti-fibrotische en anti-inflammatoire werking uit. Nintedanib remt de proliferatie, migratie en fibroblast-tot-myofibroblasttransformatie van menselijke longfibroblasten afkomstig van patiënten met IPF.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van nintedanib is onderzocht bij patiënten met IPF in twee identiek opgezette gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (INPULSIS-1 en INPULSIS-2). Patiënten met uitgangswaarden voor FVC voorspeld $< 50\%$ of diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO, gecorrigeerd voor hemoglobine) voorspeld $< 30\%$ mochten niet deelnemen aan de onderzoeken. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding 3:2 voor de behandeling met Ofev 150 mg of placebo tweemaal daags gedurende 52 weken.

Het primaire eindpunt was de jaarlijkse mate van afname van geforceerde vitale capaciteit (FVC). De belangrijkste secundaire eindpunten waren verandering van de SGRQ-totaalscore (Saint George's Respiratory Questionnaire) ten opzichte van baseline na 52 weken en de tijd tot de eerste acute IPF-exacerbatie.

Jaarlijkse mate van afname van de FVC

De jaarlijkse mate van afname van de FVC (in ml) was significant lager bij patiënten die nintedanib gebruikten in vergelijking met patiënten die placebo kregen. Het effect van de behandeling was in beide onderzoeken consistent. Tabel 2 laat de uitkomsten zien voor INPULSIS 1 en 2 afzonderlijk en voor beide onderzoeken gecombineerd.

Tabel 2: Jaarlijkse mate van afname van de FVC (in ml) in de INPULSIS-1- en INPULSIS-2-onderzoeken en de gecombineerde data - behandelde patiënten

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 en INPULSIS-2 gecombineerd	
	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal geanalyseerde patiënten	204	309	219	329	423	638
Mate ¹ (SE) van afname over 52 weken	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Vergelijking met placebo						
Vershil ¹		125,3		93,7		109,9
95% BI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-waarde		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

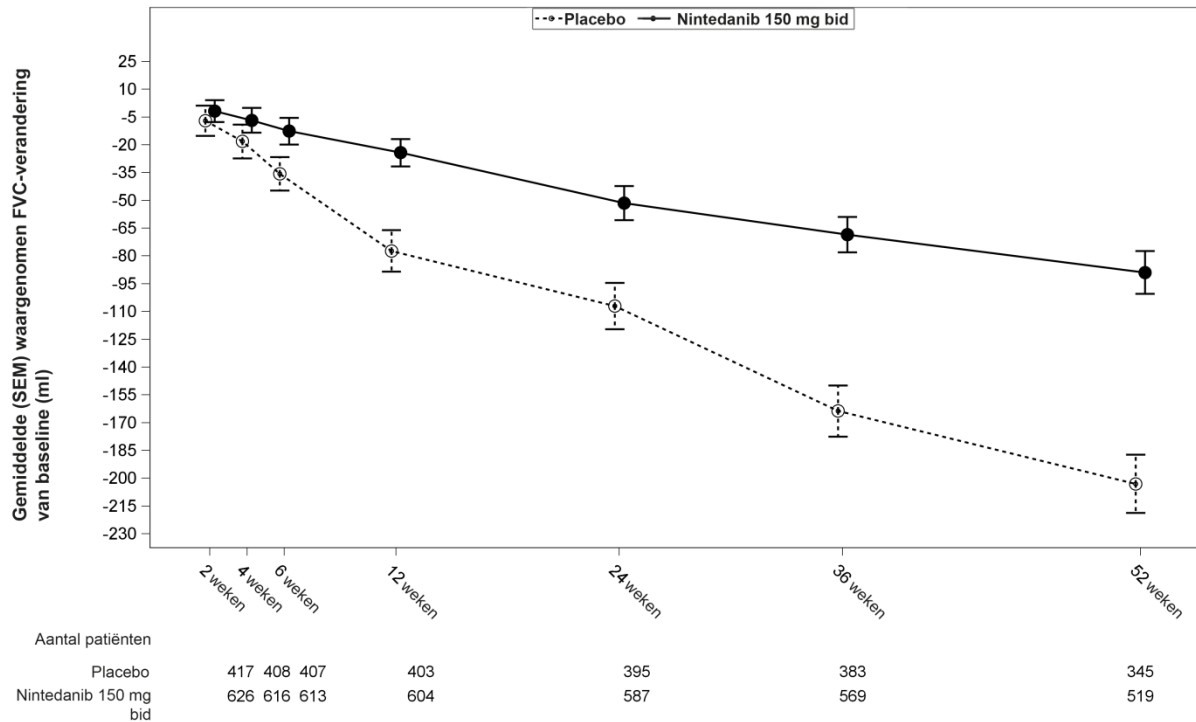
¹ Geschat op basis van een regressiemodel met random coëfficiënt.

BI: betrouwbaarheidsinterval

De robuustheid van het effect van nintedanib bij verkleining van de jaarlijkse mate van afname van de FVC werd bevestigd door alle vooraf geformuleerde gevoeligheidsanalyses. Bij patiënten bij wie gegevens ontbreken, veronderstelt de primaire analyse dat de afname in FVC na de laatste waargenomen waarde vergelijkbaar zal zijn met de afname bij andere patiënten in dezelfde behandelingsgroep. In een gevoeligheidsanalyse die aannam dat bij patiënten bij wie gegevens ontbraken de FVC-afname na de laatste waargenomen waarde op week 52 hetzelfde zou zijn als bij alle placebopatiënten, was het gecorrigeerde verschil in de jaarlijkse mate van afname tussen nintedanib en placebo 113,9 ml/jaar (95% BI 69,2; 158,5) in INPULSIS-1 en 83,3 ml/jaar (95% BI 37,6; 129,0) in INPULSIS-2.

Daarnaast werden vergelijkbare effecten gezien bij andere eindpunten voor de longfunctie, zoals verandering t.o.v. baseline in FVC op week 52 en FVC-responderanalyses die de effecten van nintedanib op het vertragen van de ziekteprogressie verder onderbouwen. In figuur 1 wordt de ontwikkeling van de verandering t.o.v. baseline in de tijd weergegeven voor beide behandelingsgroepen, op basis van de gecombineerde data van de INPULSIS-1 - en INPULSIS-2-onderzoeken.

Figuur 1: Gemiddelde (SEM) waargenomen FVC-verandering ten opzichte van baseline (ml) in de tijd in de gecombineerde INPULSIS-1 en INPULSIS-2-onderzoeken



bid = tweemaal daags

Analyse van FCV-responders

In beide INPULSIS-onderzoeken was het percentage FVC-responders (gedefinieerd als patiënten met een absolute afname van voorspelde FVC van maximaal 5%; een drempel die indicatief is voor het verhoogde risico op mortaliteit bij IPF), significant hoger in de nintedanib-groep dan in de placebogroep. Een vergelijkbaar resultaat werd gevonden in analyses met gebruik van een conservatieve drempel van 10%. In Tabel 3 worden de uitkomsten weergegeven voor de INPULSIS-1- en -2-onderzoeken afzonderlijk en beide gecombineerd.

Tabel 3: Percentage FVC-responders na 52 weken in de INPULSIS-1- en INPULSIS-2-onderzoeken en de gecombineerde data – behandelde patiënten

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 en INPULSIS-2 gecombineerd	
	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal geanalyseerde patiënten	204	309	219	329	423	638
5%-drempel						
Aantal (%) FVC-responders ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Vergelijking met placebo						
Odds ratio		1,85		1,79		1,84
95% BI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-waarde ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10%-drempel						
Aantal (%) FVC-responders ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Vergelijking met placebo						
Odds ratio		1,91		1,29		1,58
95% BI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-waarde ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Responders zijn patiënten met een absolute afname van de voorspelde FVC van maximaal 5% of maximaal 10% (afhankelijk van de gekozen drempel) en met een FVC-evaluatie op week 52.

²Op basis van een logistische regressie.

Tijd tot progressie (\geq 10% absolute afname van het voorspelde FVC-% of overlijden)

In beide INPULSIS-onderzoeken was de kans op progressie statistisch significant lager voor patiënten behandeld met nintedanib in vergelijking met placebo. In de gecombineerde analyse was de HR 0,60, wat wijst op een afname van 40% van de kans op progressie voor patiënten behandeld met nintedanib in vergelijking met placebo.

Tabel 4: Percentage patiënten met $\geq 10\%$ absolute afname van het voorspelde FVC-% of overlijden gedurende 52 weken en de tijd tot progressie in de INPULSIS-1- en INPULSIS-2-onderzoeken en de gecombineerde data – behandelde patiënten

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 en INPULSIS-2 gecombineerd	
	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal risicopatiënten	204	309	219	329	423	638
Patiënten met een voorval, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Vergelijking met placebo ¹						
p-waarde ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio ³		0,53		0,67		0,60
95% BI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Op basis van gegevens verzameld tot en met 372 dagen (52 weken + marge van 7 dagen).

² Op basis van een log-ranktest.

³ Op basis van een Cox-regressiemodel.

Wijziging ten opzichte van de baseline in SGQR-totaalscore in week 52

De SGQR-totaalscore, die de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) meet, werd geanalyseerd na 52 weken. In INPULSIS-2 hadden patiënten die een placebo kregen een grotere toename ten opzichte van de baseline SGRQ-totaalscore in vergelijking met patiënten die nintedanib 150 mg tweemaal daags kregen. De achteruitgang van HRQoL was kleiner in de nintedanib-groep; het verschil tussen de behandelingsgroepen was statistisch significant (-2,69; 95% BI: -4,95; -0,43; p=0,0197).

In INPULSIS-1 was de toename vanaf de baseline in SGRQ-totaalscore bij week 52 vergelijkbaar tussen nintedanib en placebo (verschil tussen de behandelingsgroepen: -0,05; 95% BI: -2,50; 2,40; p=0,9657). In de analyse van de gecombineerde INPULSIS-onderzoeken was de geschatte gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline na 52 weken voor de SGQR-totaalscore kleiner in de nintedanib-groep (3,53) dan in de placebogroep (4,96), met een verschil tussen de behandelingsgroepen van -1,43 (95% BI: -3,09; 0,23; p=0,0923). In het algemeen is het effect van nintedanib op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op basis van de SGRQ-totaalscore bescheiden, maar wijst wel op minder achteruitgang dan met placebo.

Tijd tot de eerste acute IPF-exacerbatie

In het INPULSIS-2-onderzoek was de kans op het krijgen van een eerste acute IPF-exacerbatie gedurende 52 weken significant lager bij patiënten die nintedanib gebruikten in vergelijking met placebo; in het INPULSIS-1-onderzoek was er geen verschil tussen de behandelingsgroepen. In de analyse van de gecombineerde INPULSIS-onderzoeken werd een numeriek lagere kans op het krijgen van een eerste acute exacerbatie gezien bij patiënten die nintedanib kregen in vergelijking met placebo. In Tabel 5 worden de uitkomsten gegeven voor de INPULSIS-1 – en -2-onderzoeken afzonderlijk en beide gecombineerd.

Tabel 5: Percentage patiënten die een acute IPF-exacerbatie kregen gedurende 52 weken en de tijd tot eerste exacerbatie, analyse op basis van door de onderzoeker gerapporteerde exacerbaties in de INPULSIS-1- en INPULSIS-2-onderzoeken en de gecombineerde data – behandelde patiënten

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 en INPULSIS-2 gecombineerd	
	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal risicopatiënten	204	309	219	329	423	638
Patiënten met een voorval, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Vergelijking met placebo ¹						
p-waarde ²		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio ³		1,15		0,38		0,64
95% BI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Op basis van gegevens verzameld tot en met 372 dagen (52 weken + marge van 7 dagen).

² Op basis van een log-ranktest.

³ Op basis van een Cox-regressiemodel.

Alle door de onderzoeker gerapporteerde acute IPF-exacerbaties werden herbeoordeeld (geadjudiceerd) door een geblindeerde beoordelingscommissie. Een vooraf gespecificeerde gevoeligheidsanalyse van de tijd tot de eerste 'bevestigde' of 'verdachte' geadjudiceerde acute IPF-exacerbatie werd uitgevoerd op de gecombineerde gegevens. Het percentage patiënten met minstens 1 geadjudiceerde exacerbatie gedurende de 52 weken was lager in de nintedanib-groep (1,9% van de patiënten) dan in de placebogroep (5,7% van de patiënten). Een analyse van de tijd tot het optreden van de geadjudiceerde exacerbatie resulteerde in een hazard ratio (HR) van 0,32 (95% BI 0,16; 0,65; p=0,0010). Dit geeft aan dat de kans op het krijgen van een eerste acute geadjudiceerde IPF-exacerbatie op elk tijdstip statistisch significant lager was in de nintedanib-groep dan in de placebogroep.

Overlevingsanalyse

In de vooraf geformuleerde analyse van overlevingsgegevens van de gecombineerde INPULSIS-onderzoeken, bleek de totale mortaliteit over 52 weken in de nintedanib-groep lager dan in de placebogroep (5,5% vs. 7,8%). De analyse van de tijd tot overlijden liet een HR zien van 0,70 (95% BI 0,43; 1,12; p=0,1399). De resultaten van alle overlevingseindpunten (zoals mortaliteit tijdens de behandeling en respiratoire mortaliteit) lieten consistent een numeriek verschil zien ten gunste van nintedanib.

Tabel 6: Mortaliteit ongeacht de oorzaak na 52 weken in de INPULSIS-1- en INPULSIS-2-onderzoeken afzonderlijk en de gecombineerde data – behandelde patiënten

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 en INPULSIS-2 gecombineerd	
	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal risicopatiënten	204	309	219	329	423	638
Patiënten met een voorval, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Vergelijking met placebo ¹						
p-waarde ²		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard ratio ³		0,63		0,74		0,70
95% BI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Op basis van gegevens verzameld tot en met 372 dagen (52 weken + marge van 7 dagen).

² Op basis van een log-ranktest.

³ Op basis van een Cox-regressiemodel.

Ondersteunend bewijs voor Ofev 150 mg tweemaal daags uit de fase II-studie (1199.30)

Aanvullend bewijs voor de werkzaamheid komt uit het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde dose finding fase II-onderzoek waarin een arm nintedanib 150 mg tweemaal daags gebruikte.

Het primaire eindpunt, de mate van afname van de FVC na 52 weken, was lager in de nintedanib 150 mg-arm (-0,060 l/jaar, n=84) dan in de placebo-arm (-0,190 l/jaar, n=83). Het geschatte verschil tussen beide groepen was 0,131 l/jaar (95% BI 0,027; 0,235) en was statistisch significant (p=0,0136). Het verschil tussen de behandelingsgroepen bereikte nominale statistische significantie (p=0,0136).

De geschatte gemiddelde verandering van de SGRQ-totaalscore ten opzichte van de uitgangswaarde was na 52 weken 5,46 voor placebo (wat wijst op een achteruitgang in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven) en -0,66 voor nintedanib, wat wijst op een stabiele gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Het geschatte gemiddelde verschil tussen nintedanib en placebo was -6,12 (95% BI: -10,57; -1,67; p=0,0071).

Het percentage patiënten met acute IPF-exacerbaties gedurende 52 weken was lager in de nintedanib-groep (2,3%) in vergelijking met placebo (13,8%, n=87). De geschatte hazard ratio van nintedanib versus placebo was 0,16 (95% BI 0,04; 0,71; p=0,0054).

Aanvullende gegevens van het fase IV-onderzoek INJOURNEY met Ofev 150 mg tweemaal daags en toevoeging van pirfenidon:

Gelijktijdige behandeling met nintedanib en pirfenidon is onderzocht in een verkennend *open-label*, gerandomiseerd onderzoek van nintedanib 150 mg tweemaal daags met toevoeging van pirfenidon (getitreerd tot 801 mg driemaal daags) vergeleken met alleen nintedanib 150 mg tweemaal daags bij 105 gerandomiseerde patiënten gedurende 12 weken. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met gastro-intestinale bijwerkingen vanaf baseline tot week 12. Gastro-intestinale bijwerkingen kwamen veelvuldig voor en waren in overeenstemming met het vastgestelde veiligheidsprofiel van elke component. Diarree, misselijkheid en braken waren de meest voorkomende bijwerkingen en werden gemeld bij respectievelijk 20 (37,7%) versus 16 (31,4%), bij 22 (41,5%) versus 6 (11,8%) en bij 15 (28,3%) versus 6 (11,8%) patiënten behandeld met respectievelijk pirfenidon toegevoegd aan nintedanib versus alleen nintedanib.

Gemiddelde (SE) absolute veranderingen ten opzichte van baseline in FVC in week 12 waren -13,3 (17,4) ml bij patiënten behandeld met nintedanib met toevoeging van pirfenidon (n=48) vergeleken met -40,9 (31,4) ml bij patiënten behandeld met alleen nintedanib (n=44).

QT-interval

In een gericht onderzoek bij patiënten met niercelkanker werden QT/QTc-metingen gedaan. Deze toonden aan dat een enkelvoudige orale dosis van 200 mg nintedanib evenals meervoudige orale doses van 200 mg nintedanib tweemaal daags toegediend gedurende 15 dagen het QTcF-interval niet verlengden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ofev in alle subgroepen van pediatrische patiënten met IPF (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale plasmaconcentratie van nintedanib als zachte gelatinecapsule, na orale inname met voedsel, werd bereikt na ongeveer 2 tot 4 uur (spreiding 0,5-8 uur). Bij gezonde vrijwilligers was de absolute biologische beschikbaarheid van een dosis van 100 mg 4,69% (90% BI: 3,615-6,078). Transportereffecten en een aanzienlijk first-pass-metabolisme beperken de absorptie en de biologische beschikbaarheid. Dosisproportionaliteit is aangetoond door toename van blootstelling aan nintedanib (dosisbereik 50 mg tot 450 mg nintedanib eenmaal daags en 150 mg tot 300 mg nintedanib tweemaal daags). Steady-state concentraties in plasma werden uiterlijk binnen een week na toediening bereikt.

Bij inname met voedsel nam de blootstelling aan nintedanib toe met ongeveer 20% in vergelijking met inname op de nuchtere maag (BI: 95,3-152,5%) en werd de absorptie vertraagd (mediane t_{max} nuchter: 2,00 uur; met voedsel: 3,98 uur).

Distributie

De dispositiekinetiek van nintedanib verloopt ten minste in twee fases. Na intraveneuze infusie werd een groot distributievolume gezien (V_{ss} : 1050 l; 45,0%).

De *in-vitro*-eiwitbinding van nintedanib in menselijk plasma was hoog, met een gebonden fractie van 97,8%. Aangenomen wordt dat serumalbumine het belangrijkste bindende eiwit is. Nintedanib wordt bij voorkeur in het plasma gedistribueerd met een bloed/plasmaverhouding van 0,869.

Biotransformatie

De belangrijkste metabole route voor nintedanib is hydrolytische splitsing door esterases tot de vrijezuurmetaboliet BIBF 1202. BIBF 1202 wordt vervolgens door UGT-enzymen (uridine-5'-difosfo-glucuronosyltransferase-enzymen), namelijk UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 en UGT 1A10, geconjugeerd tot BIBF 1202-glucuronide.

Slechts een klein deel van de biotransformatie van nintedanib verliep via CYP-routes, overwegend via CYP 3A4. De belangrijkste CYP-afhankelijke metaboliet kon in het humane ADME-onderzoek niet worden gedetecteerd in het plasma. *In vitro* was het CYP-afhankelijke metabolisme goed voor ongeveer 5% in vergelijking met ongeveer 25% estersplitsing. In preklinisch onderzoek werd ook geen remming of inductie van CYP-enzymen door nintedanib, BIBF 1202 en BIBF 1202-glucuronide gezien. Geneesmiddelinteracties tussen nintedanib en CYP-substraten, CYP-remmers of CYP-inductoren worden daarom niet verwacht.

Eliminatie

De totale plasmaklaring na intraveneuze infusie was hoog (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Uitscheiding in de urine van het onveranderde werkzame bestanddeel binnen 48 uur was ongeveer 0,05% van de dosis (31,5% gCV) na orale toediening en ongeveer 1,4% van de dosis (24,2% gCV) na intraveneuze toediening; de renale klaring was 20 ml/min (32,6%). De belangrijkste eliminatieroute van geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit na orale toediening van [¹⁴C]-nintedanib was uitscheiding via gal en feces (93,4% van de dosis, 2,61% gCV). Het aandeel van de renale uitscheiding in de totale klaring was laag (0,649% van de dosis, 26,3% gCV). Binnen 4 dagen na toediening werd de totale terugwinning als volledig beschouwd (meer dan 90%). De terminale halfwaardetijd van nintedanib lag tussen 10 en 15 uur (gCV% ongeveer 50%).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van nintedanib kan als lineair in de tijd worden beschouwd (d.w.z. gegevens van enkelvoudige doses kunnen worden geëxtrapoleerd naar gegevens van meervoudige doses). Accumulatie na meervoudige toediening was 1,04-voudig voor C_{max} en 1,38-voudig voor AUC_{τ} . Nintedanib-dalconcentraties bleven stabiel gedurende meer dan een jaar.

Transport

Nintedanib is een substraat van P-gp. Voor de mogelijke interactie van nintedanib met deze transporter, zie rubriek 4.5. Van nintedanib is aangetoond dat het *in vitro* geen substraat of remmer is van OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 of MRP-2. Nintedanib was ook geen substraat van BCRP. *In vitro* werd slechts een zwak remmend potentieel waargenomen op OCT-1, BCRP en P-gp, wat klinisch weinig relevant wordt geacht. Hetzelfde geldt voor nintedanib als substraat van OCT-1.

Populatiefarmacokinetische analyse bij speciale patiëntengroepen

De farmacokinetische eigenschappen van nintedanib bij gezonde vrijwilligers, bij patiënten met IPF en bij patiënten met kanker waren vergelijkbaar. Op basis van de resultaten van een populatiefarmacokinetische (PopPK) analyse bij patiënten met IPF en niet-kleincellige longkanker (NSCLC) (n=1191) en beschrijvende onderzoeken, werd de blootstelling aan nintedanib niet beïnvloed door geslacht (gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht), lichte en matig ernstige nierinsufficiëntie (op basis van creatinineklaring), alcoholgebruik, of P-gp-genotype. De PopPK-analyses lieten matige effecten op de blootstelling aan nintedanib zien afhankelijk van leeftijd, lichaamsgewicht en etniciteit (zie hieronder). Op basis van de grote interindividuele verschillen in waargenomen blootstelling worden deze geringe effecten niet klinisch relevant geacht (zie rubriek 4.4).

Leeftijd

De blootstelling aan nintedanib nam lineair toe met de leeftijd. De $AUC_{\tau,ss}$ daalde met 16% voor een 45-jarige patiënt en nam toe met 13% voor een 76-jarige patiënt ten opzichte van een patiënt met de mediane leeftijd van 62 jaar. De leeftijd in de analyse liep van 29 tot 85 jaar; ongeveer 5% van de populatie was ouder dan 75 jaar. Op basis van een PopPK-model werd een toename in nintedanib-blootstelling van ongeveer 20-25% waargenomen bij patiënten ≥ 75 jaar in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar.

Studies bij pediatrische patiënten zijn niet uitgevoerd.

Lichaamsgewicht

Er werd een omgekeerde correlatie gezien tussen lichaamsgewicht en blootstelling aan nintedanib. De $AUC_{\tau,ss}$ nam toe met 25% voor een patiënt van 50 kg (5^e percentiel) en daalde met 19% voor een patiënt van 100 kg (95^e percentiel) ten opzichte van een patiënt met het mediane gewicht van 71,5 kg.

Etniciteit

De populatiegemiddelde blootstelling aan nintedanib (gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht) was 33-50% hoger bij Chinese, Taiwanese en Indiase patiënten en 16% hoger bij Japanse patiënten, terwijl deze 16-22% lager was bij Koreanen in vergelijking met blanken. Gegevens over negroïde personen waren zeer beperkt, maar in hetzelfde bereik als voor blanken.

Leverinsufficiëntie

In een gerichte fase I-studie met een enkelvoudige dosis was bij vrijwilligers met lichte leverinsufficiëntie de blootstelling aan nintedanib op basis van de C_{max} en AUC 2,2 keer hoger (respectievelijk Child-Pugh A; 90%-BI 1,3 – 3,7 voor de C_{max} en 1,2 – 3,8 voor de AUC) dan bij gezonde proefpersonen. Bij vrijwilligers met matig-ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) was de blootstelling op basis van de C_{max} 7,6-maal hoger (90%-BI 4,4 – 13,2) en op basis van AUC 8,7-maal hoger (90%-BI 5,7 – 13,1) dan bij gezonde vrijwilligers. Er zijn geen personen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) onderzocht.

Gelijktijdige behandeling met pirfenidon

In een gerichte farmacokinetische studie werd gelijktijdige behandeling met nintedanib en pirfenidon onderzocht bij patiënten met IPF. Groep 1 kreeg een enkele dosis nintedanib 150 mg voor en na opwaartse titratie tot 801 mg pirfenidon driemaal daags bij *steady-state* (N=20 behandelde patiënten). Groep 2 kreeg een behandeling bij *steady-state* van 801 mg pirfenidon driemaal daags en had een PK-profilering voor en na ten minste 7 dagen van gelijktijdige behandeling met nintedanib 150 mg tweemaal daags (N=17 behandelde patiënten). In groep 1 waren de aangepaste geometrische gemiddelde ratio's (90%-betrouwbaarheidsinterval (BI)) respectievelijk 93% (57%-151%) en 96% (70%-131%) voor C_{max} en AUC_{0-tz} van nintedanib (n=12 voor intra-individuele vergelijking). In groep 2 waren de aangepaste geometrische gemiddelde ratio's (90%-BI) respectievelijk 97% (86%-110%) en 95% (86%-106%) voor C_{max} en AUC_{τ,ss} van pirfenidon (n=12 voor intra-individuele vergelijking).

Op basis van deze resultaten is er geen bewijs van een relevante farmacokinetische geneesmiddelinteractie tussen nintedanib en pirfenidon bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxicologie

Toxiciteitsstudies met enkelvoudige doses bij ratten en muizen lieten een laag acuut toxisch potentieel van nintedanib zien. In toxicologische studies met herhaalde toediening bij ratten hielden de bijwerkingen (bijv. verdikking van epifysairschijven, laesies van de snijtanden) vooral verband met het werkingsmechanisme van nintedanib (d.w.z. VEGFR-2-remming). Deze effecten zijn bekend van andere VEGFR-2-remmers en kunnen worden beschouwd als klasse-effecten.

Diarree en braken gepaard gaande met een verminderde voedselconsumptie en verlies van lichaamsgewicht werden waargenomen in toxiciteitsstudies bij niet-knaagdieren.

Er was geen bewijs van leverenzymverhogingen bij ratten, honden en cynomolgusapen. Lichte leverenzymverhogingen, die niet het gevolg waren van ernstige bijwerkingen zoals diarree, werden alleen waargenomen bij resusapen.

Reproductietoxiciteit

Bij ratten werden embryo-foetale letaliteit en teratogene effecten waargenomen bij een blootstelling lager dan de maximale aanbevolen humane dosering (MRHD) van 150 mg tweemaal daags. Ook bij subtherapeutische blootstellingsniveaus werden effecten op de ontwikkeling van het axiale skelet en de ontwikkeling van de grote slagaders geconstateerd.

Bij konijnen werden embryo-foetale letaliteit en teratogene effecten waargenomen bij een blootstelling ongeveer 3 keer hoger dan de MHRD maar dubieuze effecten op de embryo-foetale ontwikkeling van het axiale skelet en het hart werden reeds waargenomen bij een blootstelling van minder dan de MHRD van 150 mg tweemaal daags.

Bij onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werden effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling gezien bij een blootstelling lager dan de MRHD.

Onderzoek bij ratten naar het effect op de mannelijke vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling tot innesteling van de vrucht liet geen effect zien op het mannelijk voortplantingsstelsel en de mannelijke vruchtbaarheid.

Bij ratten werden kleine hoeveelheden radiogelabeld nintedanib en/of zijn metabolieten uitgescheiden in de melk ($\leq 0,5\%$ van de toegediende dosis).

Het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen en ratten heeft geen aanwijzingen opgeleverd voor een carcinogeen potentieel van nintedanib.

Genotoxiciteitsonderzoek leverde geen aanwijzingen op voor een mutageen potentieel van nintedanib.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

triglyceriden, middellange-keten
hard vet
lecithine (soja) (E322)

Capsule-omhulsel

gelatine
glycerol (85%)
titaandioxide (E171)
ijzeroxide rood (E172)
ijzeroxide geel (E172)

Drukinkt

schellakglazuur
ijzeroxide zwart (E172)
propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ofev 100 mg zachte capsules/Ofev 150 mg zachte capsules zijn verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- 30 x 1 zachte capsules in eenheidsdosisblisterverpakkingen uit aluminium/geperforeerd aluminium
- 60 x 1 zachte capsules in eenheidsdosisblisterverpakkingen uit aluminium/geperforeerd aluminium

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 juli 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.