

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofev 100 mg zachte capsules

Ofev 150 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ofev 100 mg zachte capsules

Een zachte capsule bevat 100 mg nintedanib (als esilaat)

Hulpstof met bekend effect

Elke 100 mg zachte capsule bevat 1,2 mg sojalecithine.

Ofev 150 mg zachte capsules

Een zachte capsule bevat 150 mg nintedanib (als esilaat)

Hulpstof met bekend effect

Elke 150 mg zachte 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

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

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).

Ofev is ook geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van andere progressief fibroserende interstitiële longziekten (ILD's) (zie rubriek 5.1).

Ofev is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van systemische sclerose gerelateerde interstitiële longziekte (SSc-ILD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld door artsen die ervaren zijn in de behandeling van ziektes waarvoor Ofev goedgekeurd is.

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.

Als diarree, misselijkheid en/of braken aanhouden ondanks ondersteunende zorg (met inbegrip van behandeling met 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 aanhoudende ernstige diarree, misselijkheid en/of braken ondanks symptomatische behandeling, moet de behandeling met Ofev worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

In het geval de behandeling moet worden onderbroken vanwege stijgingen van aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) $> 3 \times$ 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

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

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 mag niet worden geopend of fijn gemalen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- 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 klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1) was diarree de meest gemelde gastro-intestinale bijwerking (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten was de diarree licht tot matig ernstig van aard en trad het op in de eerste 3 maanden van de behandeling.

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. Dosisverlaging of 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. In klinische onderzoeken was misselijkheid voor maximaal 2,1% van de patiënten reden om te stoppen met Ofev, en braken leidde bij maximaal 1,4% van de patiënten tot staken van de behandeling met Ofev.

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, alkalische fosfatase (AF), gammaglutamyltransferase (gamma-GT); zie rubriek 4.8) 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

Gevalen 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.

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 klinische 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.

Arteriële trombo-embolische complicaties

Patiënten die recent een myocardinfarct of beroerte hadden doorgemaakt waren uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken. In de klinische onderzoeken werden arteriële trombo-embolische complicaties niet vaak gemeld (Ofev 2,5% versus placebo 0,7% voor INPULSIS; Ofev 0,9% versus placebo 0,9% voor INBUILD; Ofev 0,7% versus placebo 0,7% voor SENSCIS). In de INPULSIS-onderzoeken was het percentage patiënten met myocardinfarct groter in de Ofev-groep (1,6%) dan in de placebogroep (0,5%), terwijl ischemische hartziekte als bijwerking even vaak voorkwam in de Ofev- als in de placebogroep. In het INBUILD-onderzoek kwam myocardinfarct weinig voor: Ofev 0,9% versus placebo 0,9%. In het SENSCIS-onderzoek werd myocardinfarct met een lage frequentie waargenomen in de placebogroep (0,7%) en niet waargenomen in de Ofev-groep. 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.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met Ofev wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

Veneuze trombo-embolie

In de klinische onderzoeken 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 en ischemische colitis

In de klinische onderzoeken was de frequentie van patiënten met een perforatie in beide behandelingsgroepen maximaal 0,3%. 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 en gevallen van ischemische colitis, 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 of ischemische colitis ontwikkelen. In uitzonderlijke gevallen kan opnieuw worden begonnen met Ofev nadat de patiënt volledig is hersteld van de ischemische colitis en na zorgvuldige beoordeling van de gezondheidstoestand en andere risicofactoren van de patiënt.

Proteïnurie in het nefrotische bereik en trombotische microangiopathie

Zeer weinig gevallen van proteïnurie in het nefrotische bereik met of zonder nierfunctiebeperking zijn gemeld in de postmarketingperiode. Histologische bevindingen bij individuele gevallen kwamen overeen met glomerulaire microangiopathie met of zonder niertrombose. Omkering van de symptomen is waargenomen nadat de behandeling met Ofev werd gestopt, met resterende proteïnurie in sommige gevallen. Onderbreking van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die klachten of symptomen van nefrotisch syndroom ontwikkelen.

Remmers van de VEGF-route zijn in verband gebracht met trombotische microangiopathie (TMA), waaronder meldingen van zeer zeldzame gevallen voor nintedanib. Indien TMA geassocieerde laboratorium- of klinische bevindingen worden waargenomen bij een patiënt die nintedanib krijgt, moet de behandeling met nintedanib worden gestaakt en moet de TMA grondig worden geëvalueerd.

Hypertensie

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

Pulmonale hypertensie

Gegevens over het gebruik van Ofev bij patiënten met pulmonale hypertensie zijn beperkt. Patiënten met significante pulmonale hypertensie (cardiale index ≤ 2 l/min/m² of parenterale epoprostenol/treprostinil of significant rechterhartfalen) werden uitgesloten van de INBUILD- en SENSICIS-studies.

Patiënten met significante pulmonale hypertensie mogen niet worden behandeld met Ofev. Nauwlettende monitoring wordt aanbevolen bij patiënten met licht tot matig pulmonale hypertensie.

Complicaties bij wondgenezing

In de klinische 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). 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

Gelijktijdige toediening van nintedanib met orale, hormonale anticonceptiva leidde niet tot een relevante mate van wijzigingen in de farmacokinetiek van orale, hormonale anticonceptiva (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van nintedanib met bosentan wijzigde de farmacokinetiek van nintedanib niet (zie rubriek 5.2).

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 en dat zij uitermate effectieve anticonceptiemethoden moeten gebruiken bij het instellen van Ofev, tijdens Ofev-gebruik en tot ten minste 3 maanden na de laatste dosis Ofev. Nintedanib heeft geen relevante invloed op de plasmablootstelling van ethinylestradiol en levonorgestrel (zie rubriek 5.2). De werkzaamheid van orale, hormonale anticonceptiva kan verminderd zijn na braken en/of diarree of andere aandoeningen waarbij de absorptie mogelijk wordt beïnvloed. Vrouwen die orale, hormonale anticonceptiva nemen en die deze aandoeningen ondervinden, moet worden geadviseerd om een alternatieve, uitermate effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.

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 (zie rubriek 4.3). Zwangerschapstests moeten worden uitgevoerd vóór behandeling met Ofev en tijdens de behandeling, indien dat noodzakelijk is.

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 de behandeling worden gestaakt en moet ze op de hoogte worden gebracht van het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de uitscheiding van nintedanib en zijn metaboliëten in de moedermelk. Preklinische studies lieten zien dat kleine hoeveelheden nintedanib en zijn metaboliëten ($\leq 0,5\%$ 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

In klinische onderzoeken en tijdens de postmarketingervaring waren de meest gemelde bijwerkingen bij het gebruik van nintedanib diarree, misselijkheid en braken, buikpijn, een verminderde eetlust, gewichtsverlies en stijging van leverenzymen.

Zie rubriek 4.4 voor de behandeling van bepaalde bijwerkingen.

Tabel met bijwerkingen

Tabel 1 geeft een samenvatting van de bijwerkingen per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie 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).

Tabel 1: Samenvatting van bijwerkingen per frequentie categorie

Frequentie			
Systeem/orgaanklasse voorkeursterm	Idiopathische pulmonale fibrose	Andere progressief fibroserende ILD's	Systemische sclerose gerelateerde interstitiële longziekte
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Trombocytopenie	Soms	Soms	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Gewichtsverlies	Vaak	Vaak	Vaak
Verminderde eetlust	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Dehydratie	Soms	Soms	Niet bekend
Hartaandoeningen			
Myocardinfarct	Soms	Soms	Niet bekend
Bloedvataandoeningen			
Bloedingen (zie rubriek 4.4)	Vaak	Vaak	Vaak
Hypertensie	Soms	Vaak	Vaak
Aneurysmata en arteriae dissecantia	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Misselijkheid	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Buikpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Braken	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pancreatitis	Soms	Soms	Niet bekend
Colitis	Soms	Soms	Soms
Lever- en galaandoeningen			
Geneesmiddelgeïnduceerde leverletsel (DILI)	Soms	Vaak	Soms
Leverenzymen verhoogd	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd	Vaak	Zeer vaak	Vaak
Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd	Vaak	Vaak	Vaak
Gammaglutamyltransferase (GGT) verhoogd	Vaak	Vaak	Vaak
Hyperbilirubinemie	Soms	Soms	Niet bekend
Alkalische fosfatase (AF) in het bloed verhoogd	Soms	Vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash	Vaak	Vaak	Soms
Pruritus	Soms	Soms	Soms
Alopecia	Soms	Soms	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen			
Nierfalen (zie rubriek 4.4)	Niet bekend	Niet bekend	Soms
Proteïnurie	Soms	Soms	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Diarree

In klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1) was diarree de gastro-intestinale bijwerking die het meest frequent werd gemeld. Bij de meeste patiënten was de bijwerking licht tot matig ernstig. Bij meer dan twee derde van de patiënten begon de diarree al tijdens de eerste drie maanden van de behandeling. Bij de meeste patiënten kon de diarree behandeld worden met anti-diarreemiddelen, aanpassing van de dosering of onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4). Een overzicht van de gemelde gevallen van diarree in klinische onderzoeken wordt weergegeven in Tabel 2:

Tabel 2: Diarree in klinische onderzoeken over een periode van 52 weken

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarree	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Ernstige diarree	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Diarree die leidt tot dosisverlaging van Ofev	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Diarree die leidt tot staken van de behandeling met Ofev	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Verhoogde leverenzymen

In de INPULSIS-onderzoeken werd een stijging van leverenzymen (zie rubriek 4.4) gemeld bij respectievelijk 13,6% en 2,6% van de met Ofev en placebo behandelde patiënten. In de INBUILD-studie werd een stijging van leverenzymen gemeld bij respectievelijk 22,6% en 5,7% van de met Ofev en placebo behandelde patiënten. In de SENSCIS-studie werd een stijging van leverenzymen gemeld bij respectievelijk 13,2% en 3,1% van de met Ofev en placebo 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.

Bloeding

In klinische onderzoeken kwamen bloedingen iets vaker voor bij met Ofev behandelde patiënten of ongeveer even vaak tussen de behandelgroepen (Ofev 10,3% versus placebo 7,8% voor INPULSIS; Ofev 11,1% versus placebo 12,7% voor INBUILD; Ofev 11,1% versus placebo 8,3% voor SENSCIS). Niet-ernstige bloedneuzen waren de meest gemelde bloeding als bijwerking. Ernstige bloedingen kwamen weinig voor in de 2 behandelingsgroepen (Ofev 1,3% versus placebo 1,4% voor INPULSIS; Ofev 0,9% versus placebo 1,5% voor INBUILD; Ofev 1,4% versus placebo 0,7% voor SENSCIS). Bloedingen in de postmarketingperiode omvatten, maar beperkten zich niet tot, bloedingen in het maagdarmsstelsel, het ademhalingsstelsel en het centrale zenuwstelsel, met de hoogste frequentie voor bloedingen in het maagdarmsstelsel (zie rubriek 4.4).

Proteïnurie

In klinische onderzoeken kwam proteïnurie weinig voor en ongeveer even vaak tussen de behandelgroepen (Ofev 0,8% versus placebo 0,5% voor INPULSIS; Ofev 1,5% versus placebo 1,8% voor INBUILD; Ofev 1,0% versus placebo 0,0% voor SENSCIS). Nefrotisch syndroom is niet gemeld in klinische onderzoeken. Zeer weinig gevallen van proteïnurie in het nefrotische bereik met of zonder nierfunctiebeperking zijn gemeld in de postmarketingperiode. Histologische bevindingen bij individuele gevallen kwamen overeen met glomerulaire microangiopathie met of zonder niertrombose. Omkering van symptomen is waargenomen nadat de behandeling met Ofev werd gestopt, met resterende proteïnurie in sommige gevallen. Onderbreking van de behandeling dient overwogen te

worden bij patiënten die klachten of symptomen van nefrotisch syndroom ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

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: L01EX09

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. Bovendien blokkeert nintedanib de kinases Lck (lymfocyt-specifieke tyrosineproteïnekinase), Lyn (tyrosineproteïnekinase lyn), Src (proto-oncogene tyrosineproteïnekinase src) en CSF1R (koloniestimulerende factor 1-receptor). Nintedanib bindt competitief aan de adenosinetriphosfaat (ATP)-bindingsplaats van deze kinases en blokkeert de intracellulaire signaalroutes, waarvan is aangetoond dat ze een rol spelen bij de pathogenese van hermodellering van fibrotisch weefsel bij interstitiële longziekten.

Farmacodynamische effecten

In *in-vitro*-onderzoeken waarbij humane cellen werden gebruikt, bleek nintedanib de processen te blokkeren waarvan aangenomen wordt dat ze een rol spelen bij het begin van de fibrotische pathogenese, het vrijkomen van profibrotische mediators uit monocytair cellen van perifeer bloed, en polarisatie van macrofagen tot alternatief geactiveerde macrofagen. Het is aangetoond dat nintedanib de fundamentele processen bij orgaanfibrose, proliferatie en migratie van fibroblasten en transformatie tot het actieve myofibroblastfenotype, en secretie van extracellulaire matrix remt. In dieronderzoek bij meerdere modellen van IPF, SSc/SSc-ILD, reumatoïde-artritisgerelateerde ILD (RA-ILD) en andere orgaanfibrose bleek nintedanib een anti-inflammatoire en antifibrotische werking te hebben in de longen, de huid, het hart, de nieren en de lever. Nintedanib oefende ook vasculaire activiteit uit. Het verminderde de apoptose van dermale microvasculaire endotheelcellen en verminderde de hermodellering van longvasculatuur door vermindering van de proliferatie van vasculaire gladde spiercellen, vermindering van de dikte van de vaatwanden in de longen en vermindering van het percentage verstopte bloedvaten in de longen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF)

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 3 laat de uitkomsten zien voor INPULSIS 1 en 2 afzonderlijk en voor beide onderzoeken gecombineerd.

Tabel 3: 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

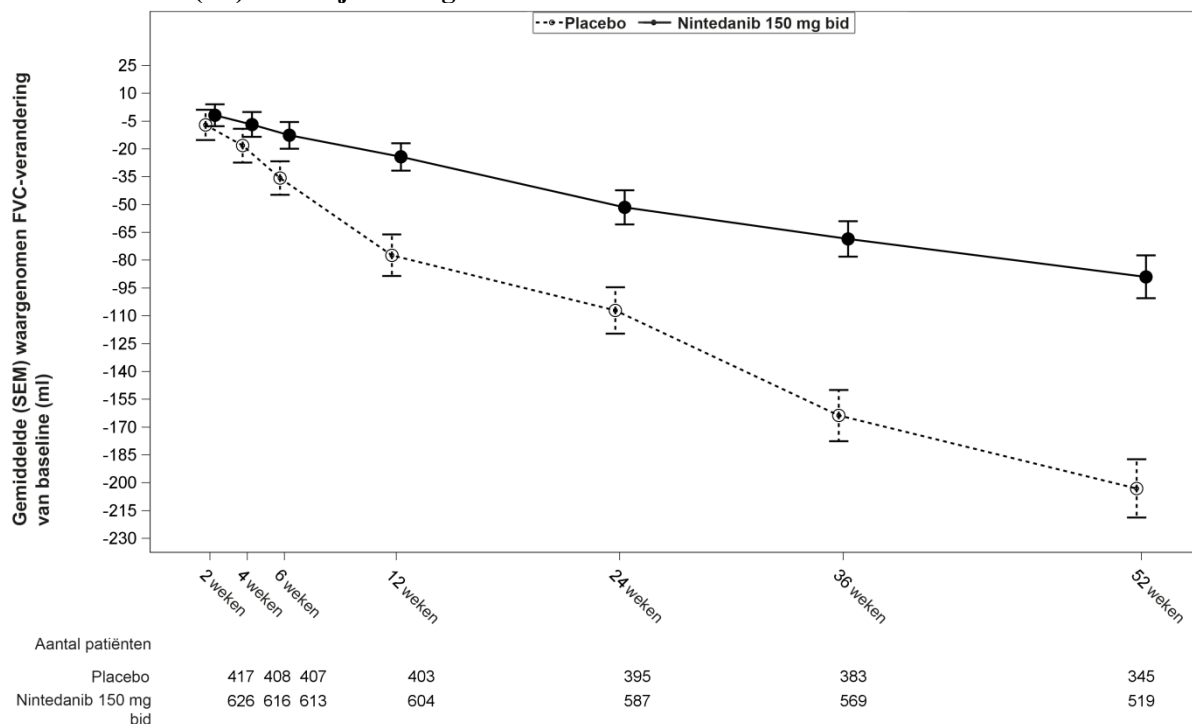
¹ Geschat op basis van een regressiemodel met random coëfficiënt.

BI: betrouwbaarheidsinterval

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.

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 FVC-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 4 worden de uitkomsten weergegeven voor de INPULSIS-1- en -2-onderzoeken afzonderlijk en beide gecombineerd.

Tabel 4: 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 (≥ 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 5: 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 SGRQ-totaalscore in week 52

In de analyse van de gecombineerde INPULSIS-onderzoeken waren de SGRQ-scores bij baseline 39,51 in de nintedanib-groep en 39,58 in de placebogroep. De geschatte gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline na 52 weken voor de SGQR-totaalscore was 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 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 6 worden de uitkomsten gegeven voor de INPULSIS-1- en -2-onderzoeken afzonderlijk en beide gecombineerd.

Tabel 6: 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.

In een vooraf gespecificeerde gevoeligheidsanalyse was het percentage patiënten met minstens 1 geadjuceerde exacerbatie gedurende de 52 weken 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 geadjuceerde exacerbatie resulteerde in een hazard ratio (HR) van 0,32 (95% BI 0,16; 0,65; p=0,0010).

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 7: 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.

Langetermijnbehandeling met Ofev bij patiënten met IPF (INPULSIS-ON)

Een *open-label* extensiestudie van Ofev omvatte 734 patiënten met IPF. Patiënten die de behandelingsperiode van 52 weken in een INPULSIS-onderzoek voltooiden, werden *open-label* behandeld met Ofev in de extensiestudie INPULSIS-ON. De mediane blootstellingstijd voor patiënten die werden behandeld met Ofev in zowel het INPULSIS-onderzoek als in het INPULSIS-ON-onderzoek was 44,7 maanden (spreiding 11,9-68,3). Een van de verkennende effectiviteitseindpunten was de jaarlijkse FVC-afname gedurende 192 weken, die -135,1 (5,8) ml per jaar bedroeg voor alle behandelde patiënten en consistent was met de jaarlijkse FVC-afname bij patiënten die waren behandeld met Ofev in de INPULSIS fase III-onderzoeken (-113,6 ml per jaar). Het bijwerkingenprofiel van Ofev in INPULSIS-ON was consistent met dat in de INPULSIS fase III-onderzoeken.

IPF-patiënten met een gevorderde, verminderde longfunctie (INSTAGE)

INSTAGE was een multicenter, multinational, prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek met parallelle groepen bij IPF-patiënten met een gevorderde, verminderde longfunctie (DLCO \leq 35% van de voorspelde waarde) gedurende 24 weken. 136 patiënten werden behandeld met Ofev als monotherapie. Op basis van de gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline toonde het resultaat voor het primaire eindpunt een afname aan van de SGRQ-totaalscore (Saint George's Respiratory Questionnaire) met -0,77 eenheden op week 12. Een *post hoc* vergelijking toonde aan dat de FVC-afname bij deze patiënten overeenkwam met de FVC-afname bij patiënten die een minder gevorderde ziekte hadden en met Ofev werden behandeld in de INPULSIS fase 3-onderzoeken.

Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van Ofev bij IPF-patiënten met een gevorderde, verminderde longfunctie kwam overeen met het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel dat is waargenomen in de INPULSIS fase 3-onderzoeken.

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 gemeld bij 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).

Andere progressief fibroserende interstitiële longziekten (ILD's)

De klinische werkzaamheid van Ofev is onderzocht bij patiënten met andere progressief fibroserende ILD's in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (INBUILD). Patiënten met IPF werden uitgesloten. Patiënten met een klinische diagnose van een progressief fibroserende ILD werden geselecteerd als ze relevante fibrose (meer dan 10% fibrotische kenmerken) hadden op HRCT en klinische symptomen vertoonden van progressie (gedefinieerd als FVC-afname \geq 10%, FVC-afname \geq 5% en $<$ 10% met verergering van symptomen of verergering van fibrose op de HRCT, of verergering van symptomen en verergering van fibrose op de HRCT in de 24 maanden vóór de screening). Patiënten moesten een FVC hebben die groter was dan of gelijk was aan 45% van de voorspelde waarde, en een DLCO die tussen de 30% en 80% was van de voorspelde waarde. Patiënten moesten progressie hebben ondanks behandeling die voldeed aan de klinische praktijk voor de desbetreffende ILD van de patiënt.

In totaal werden 663 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor behandeling met Ofev 150 mg tweemaal daags of overeenkomende placebo gedurende ten minste 52 weken. De mediane

blootstelling aan Ofev over het gehele onderzoek was 17,4 maanden, en de gemiddelde blootstelling aan Ofev over het gehele onderzoek was 15,6 maanden. Randomisatie werd gestratificeerd op basis van het fibrotische patroon op HRCT dat werd bepaald door onafhankelijke gecentraliseerde experts. 412 patiënten met een zogenaamd ‘usual interstitial pneumonia’ (UIP-) patroon op HRCT en 251 patiënten met andere fibrotische patronen op HRCT werden gerandomiseerd. Er werden 2 coprimaire populaties gedefinieerd voor de analyses in dit onderzoek: alle patiënten (de algehele populatie) en patiënten met UIP-patroon op HRCT. Patiënten met andere fibrotische patronen op HRCT vertegenwoordigden de ‘complementaire’ populatie.

Het primaire eindpunt was de jaarlijkse afname van geforceerde vitale capaciteit (FVC) (in ml) over een periode van 52 weken. De belangrijkste secundaire eindpunten waren absolute verandering van de totale score van de K-BILD-vragenlijst (*King’s Brief Interstitial Lung Disease*) ten opzichte van baseline na 52 weken, de tijd tot de eerste acute ILD-exacerbatie of overlijden over een periode van 52 weken, en de tijd tot overlijden over een periode van 52 weken.

Patiënten hadden een gemiddelde (standaarddeviatie [SD; Min-Max]) leeftijd van 65,8 (9,8; 27-87) jaar en een voorspeld gemiddeld FVC-percentages van 69,0% (15,6; 42-137). De onderliggende klinische ILD-diagnoses in de in dit onderzoek vertegenwoordigde groepen waren hypersensitiviteitspneumonitis (26,1%), auto-immuun ILD’s (25,6%), idiopathische niet-specifieke interstitiële pneumonitis (iNSIP) (18,9%), niet-classificeerbare idiopathische interstitiële pneumonitis (IIP) (17,2%) en overige ILD’s (12,2%).

De studieopzet en de bewijskracht van de INBUILD-studie waren er niet op gericht om effect aan te tonen ten gunste van nintedanib in specifieke diagnostische subgroepen. Consistente effecten werden aangetoond in subgroepen op basis van ILD-diagnoses. De ervaring met nintedanib in zeer zeldzame progressief fibroserende ILD’s is beperkt.

Jaarlijkse mate van afname van de FVC

De jaarlijkse mate van afname van de FVC (in ml) was over een periode van 52 weken significant verminderd met 107,0 ml bij patiënten die Ofev kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen (tabel 8), wat overeenkomt met een relatief behandelingseffect van 57,0%.

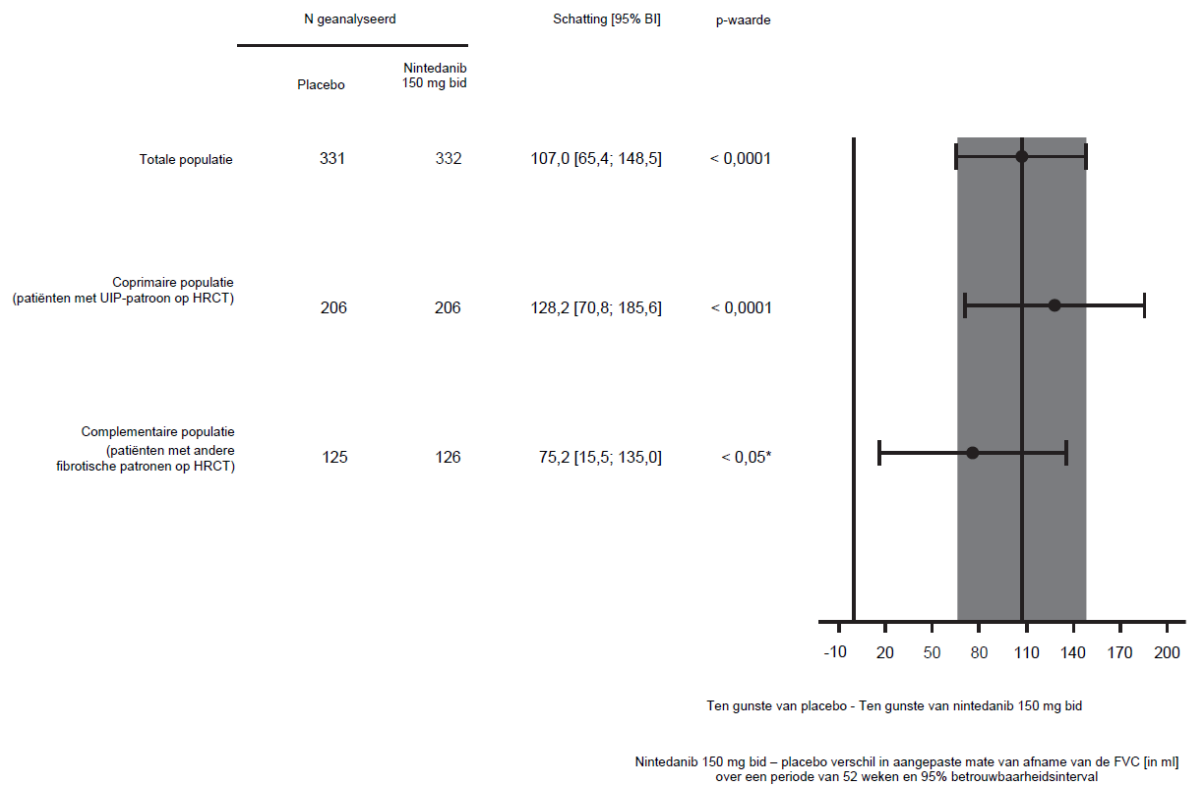
Tabel 8: Jaarlijkse afname van de FVC (in ml) over een periode van 52 weken

	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal geanalyseerde patiënten	331	332
Mate ¹ (SE) van afname over 52 weken	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Vergelijking met placebo		
Verskil ¹		107,0
95% BI		(65,4; 148,5)
p-waarde		< 0,0001

¹Op basis van een random coëfficiënt regressiemodel met vaste categorische effecten van behandeling, HRCT-patroon, vaste continue effecten van tijd, FVC bij baseline [in ml], en met inbegrip van behandeling x tijd-interacties en van baseline x tijd-interacties.

Vergelijkbare resultaten werden waargenomen in de coprimaire populatie van patiënten met een UIP-achtig patroon op HRCT. Het behandelingseffect was consistent in de complementaire populatie van patiënten met andere fibrotische patronen op HRCT (interactie p-waarde 0,2268) (figuur 2).

Figuur 2 Forest plot van de jaarlijkse mate van afname van de FVC (in ml) over een periode van 52 weken in de patiëntenpopulaties



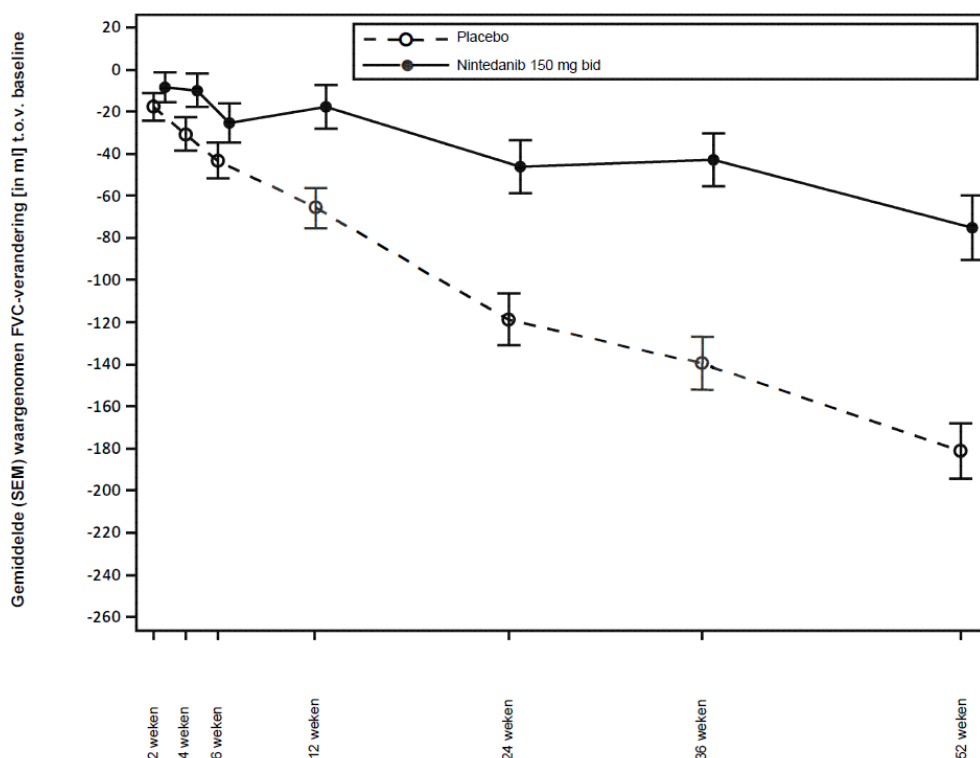
* nominale p-waarde (p = 0,014)

bid = tweemaal daags

De resultaten van het effect van Ofev voor het verminderen van de jaarlijkse afname van FVC werd bevestigd door alle vooraf gespecificeerde gevoeligheidsanalyses, en consistente resultaten werden waargenomen in de vooraf gespecificeerde werkzaamheidssubgroepen: geslacht, leeftijdsgroep, etniciteit, voorspeld FVC-% bij baseline en oorspronkelijke onderliggende ILD-diagnose in groepen.

In figuur 3 wordt de ontwikkeling van de verandering van FVC t.o.v. baseline in de tijd weergegeven voor de behandelgroepen.

Figuur 3 Gemiddelde (SEM) waargenomen FVC-verandering ten opzichte van baseline (in ml) over een periode van 52 weken



Aantal patiënten	2 weken	4 weken	6 weken	12 weken	24 weken	36 weken	52 weken
Placebo	325	326	325	320	311	296	274
Nintedanib 150 mg bid	326	320	322	314	298	285	265

bid = tweemaal daags

Bovendien werden gunstige effecten van Ofev waargenomen op de aangepaste gemiddelde absolute verandering ten opzichte van baseline van het voorspelde FVC-% na 52 weken. De aangepaste gemiddelde absolute verandering ten opzichte van baseline tot week 52 van het voorspelde FVC-% was lager in de nintedanib-groep (-2,62%) dan in de placebogroep (-5,86%). Het aangepaste gemiddelde verschil tussen de behandelingsgroepen was 3,24 (95% BI: 2,09; 4,40; nominale $p < 0,0001$).

Analyse van FVC-responders

Het percentage FVC-responders, gedefinieerd als patiënten met een relatieve afname van het voorspelde FVC-% van maximaal 5%, was hoger in de Ofev-groep dan voor placebo. Vergelijkbare resultaten werden waargenomen in analyses met een drempel van 10% (tabel 9).

Tabel 9: Percentage FVC-responders na 52 weken in INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal geanalyseerde patiënten	331	332
5%-drempel		
Aantal (%) FVC-responders ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Vergelijking met placebo		
Odds ratio ²		2,01
95% BI		(1,46; 2,76)
Nominale p-waarde		< 0,0001
10%-drempel		
Aantal (%) FVC-responders ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Vergelijking met placebo		
Odds ratio ²		1,42
95% BI		(1,04; 1,94)
Nominale p-waarde		0,0268

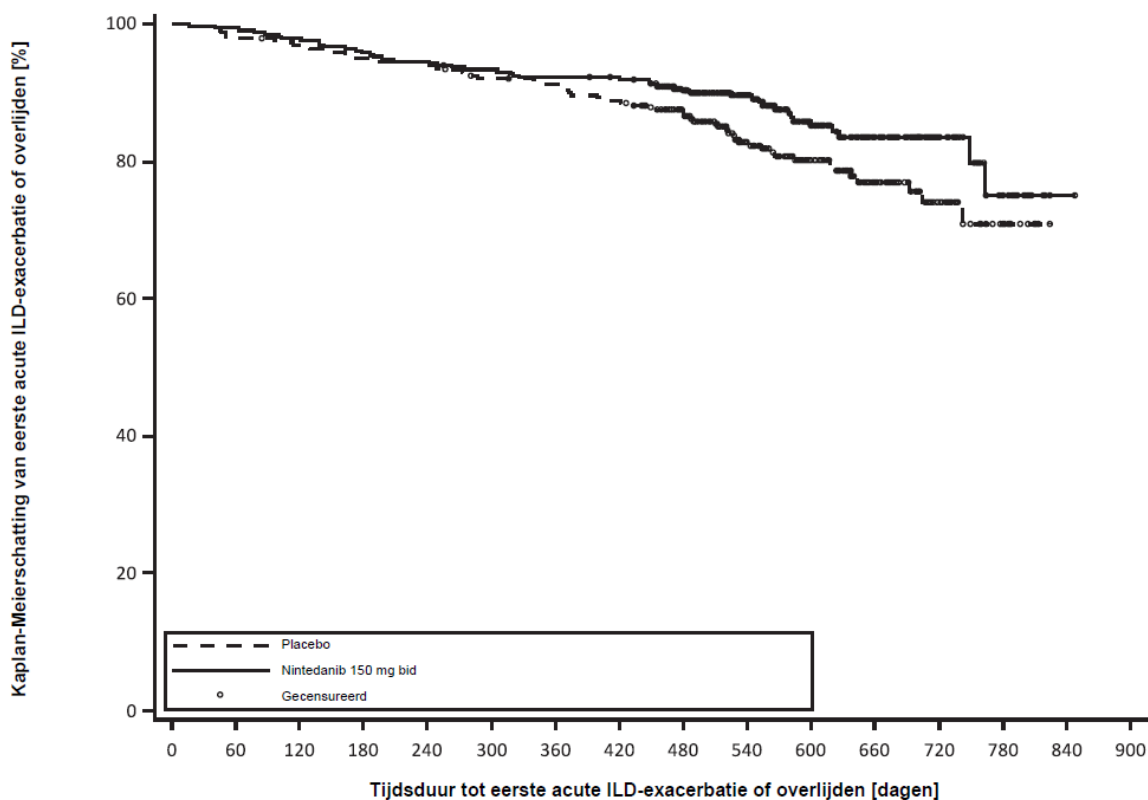
¹Responders zijn patiënten waarbij de relatieve afname in het voorspelde FVC-% niet groter was dan 5% of 10%, afhankelijk van de drempel, en met een FVC-evaluatie op week 52 (patiënten met ontbrekende gegevens na 52 weken werden beschouwd als non-responders).

²Op basis van een logistisch regressiemodel met continu covariabel voorspeld FVC-% bij baseline en binaire covariabel HRCT-patroon.

Tijd tot eerste acute ILD-exacerbatie of overlijden

Over het gehele onderzoek was het percentage patiënten met ten minste één voorval van eerste acute ILD-exacerbatie of overlijden 13,9% in de Ofev-groep en 19,6% in de placebogroep. De HR was 0,67 (95% BI: 0,46; 0,98; nominale p = 0,0387), wat een reductie van 33% aantoont van de kans op eerste acute ILD-exacerbatie of overlijden voor patiënten die werden behandeld met Ofev ten opzichte van placebo (figuur 4).

Figuur 4 Kaplan-Meiergrafiek van tijd tot eerste acute ILD-exacerbatie of overlijden over het gehele onderzoek



Aantal met risico																	
		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	
Nintedanib 150 mg bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0	

bid = tweemaal daags

Overlevingsanalyse

De kans op overlijden was lager in de Ofev-groep in vergelijking met de placebogroep. De HR was 0,78 (95% BI: 0,50; 1,21; nominale $p = 0,2594$), wat wijst op een reductie van 22% van het risico op overlijden bij patiënten die werden behandeld met Ofev ten opzichte van placebo.

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

In de INBUILD-studie was de kans op progressie ($\geq 10\%$ absolute afname van het voorspelde FVC-%) of overlijden, verminderd voor patiënten die werden behandeld met Ofev. Het percentage patiënten met een voorval bedroeg 40,4% in de Ofev-groep en 54,7% in de placebogroep. De HR was 0,66 (95% BI: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), wat wijst op een reductie van 34% van het risico op progressie ($\geq 10\%$ absolute afname van het voorspelde FVC-%) of overlijden, voor patiënten die werden behandeld met Ofev ten opzichte van placebo.

Kwaliteit van leven

De aangepaste gemiddelde verandering in de totale K-BILD-score ten opzichte van baseline na 52 weken was -0,79 eenheden in de placebogroep en 0,55 in de Ofev-groep. Het verschil tussen de behandelingsgroepen was 1,34 (95% BI: -0,31; 2,98, nominale $p = 0,1115$).

De aangepaste gemiddelde absolute verandering in de L-PF-score (*Living with Pulmonary Fibrosis*) voor het domein van symptomen van dyspneu ten opzichte van baseline na 52 weken was 4,28 in de Ofev-groep in vergelijking met 7,81 in de placebogroep. Het aangepaste gemiddelde verschil tussen de groepen ten gunste van Ofev was -3,53 (95% BI: -6,14; -0,92; nominale $p = 0,0081$). De aangepaste gemiddelde absolute verandering in de L-PF-score voor het domein van symptomen van hoesten ten

opzichte van baseline na 52 weken was -1,84 in de Ofev-groep in vergelijking met 4,25 in de placebogroep. Het aangepaste gemiddelde verschil tussen de groepen ten gunste van Ofev was -6,09 (95% BI: -9,65; -2,53; nominale p = 0,0008).

Systemische sclerose gerelateerde interstitiële longziekte (SSc-ILD)

De klinische werkzaamheid van Ofev is onderzocht bij patiënten met SSc-ILD in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (SENSCIS). Patiënten werden gediagnosticeerd met SSc-ILD op basis van de SSc-classificatiecriteria uit 2013 van de *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism* en op basis van een computertomografische thoraxscan met hoge resolutie (HRCT-scan) die in de voorafgaande 12 maanden werd uitgevoerd. In totaal werden 580 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel Ofev 150 mg tweemaal daags of een bijpassende placebo gedurende ten minste 52 weken, van wie 576 patiënten werden behandeld. Randomisatie werd gestratificeerd volgens de status van anti-topo-isomeraseantilichamen (ATA). Individuele patiënten bleven de geblindeerde onderzoeksbehandeling krijgen gedurende maximaal 100 weken (mediane tijdsduur van blootstelling aan Ofev was 15,4 maanden; gemiddelde tijdsduur van blootstelling aan Ofev was 14,5 maanden).

Het primaire eindpunt was de jaarlijkse mate van afname van FVC over een periode van 52 weken. De belangrijkste secundaire eindpunten waren absolute verandering van de mRSS-score (*modified Rodnan Skin Score*) ten opzichte van baseline na 52 weken en absolute verandering van de SGRQ-totaalscore (Saint George's Respiratory Questionnaire) ten opzichte van baseline na 52 weken.

In de gehele populatie was 75,2% van de patiënten vrouw. De gemiddelde (standaarddeviatie [SD; Min-Max]) leeftijd was 54,0 (12,2; 20-79) jaar. 51,9% van de patiënten had diffuse cutane systemische sclerose (SSc) en 48,1% beperkte cutane SSc. De gemiddelde (SD) tijd sinds het eerste optreden van niet-Raynaud symptomen was 3,49 (1,7) jaar. 49,0% van de patiënten kregen bij baseline een stabiele behandeling met mycofenolaat (46,5% mycofenolaatmofetil; 1,9% mycofenolaatnatrium; 0,5% mycofenolzuur). Het veiligheidsprofiel bij patiënten met of zonder mycofenolaat bij baseline was vergelijkbaar.

Jaarlijkse mate van afname van de FVC

De jaarlijkse mate van afname van de FVC (in ml) was over een periode van 52 weken significant verminderd met 41,0 ml bij patiënten die Ofev kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen (tabel 10), wat overeenkomt met een relatief behandelingseffect van 43,8%.

Tabel 10: Jaarlijkse mate van afname van de FVC (in ml) over een periode van 52 weken

	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal geanalyseerde patiënten	288	287
Mate ¹ (SE) van afname over 52 weken	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Vergelijking met placebo		
Vershil ¹		41,0
95% BI		(2,9; 79,0)
p-waarde		<0,05

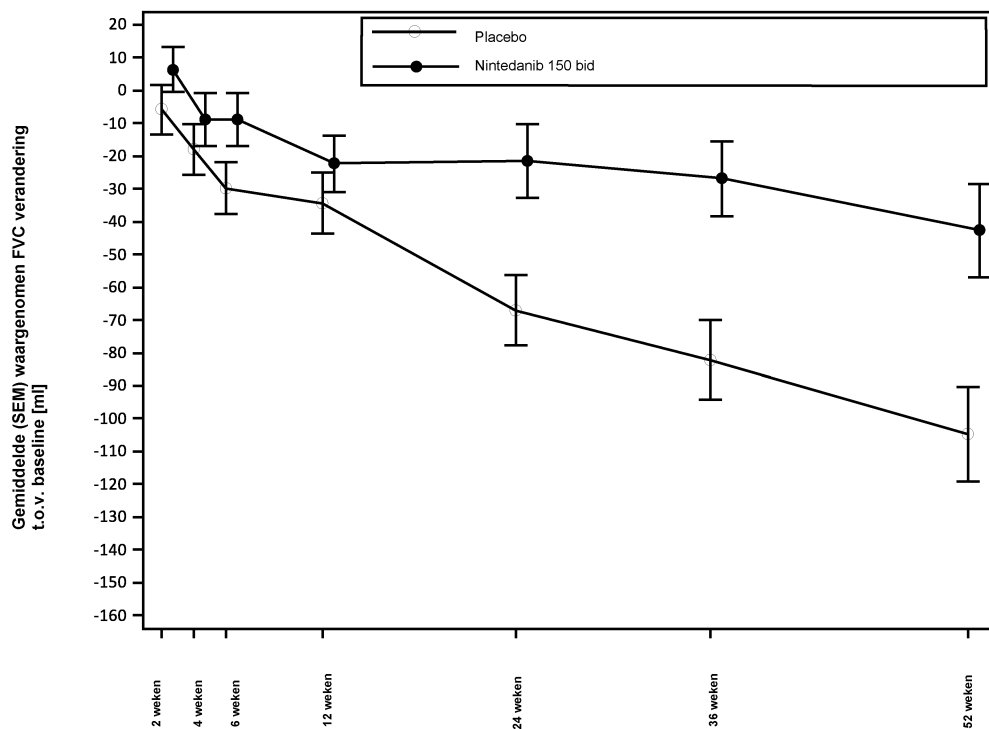
¹ Op basis van een random coëfficiënt regressiemodel met vaste categorische effecten van behandeling, ATA-status, geslacht, vaste continue effecten van tijd, FVC bij baseline [in ml], leeftijd, lengte, en met inbegrip van interacties van tijd naar behandeling en van tijd naar baseline. Het random effect werd inbegrepen voor patiëntspecifieke intercept en tijd. Individuele patiënt variatie werd gemodelleerd volgens een ongestructureerde variantie-covariantie matrix. Interindividuele variabiliteit werd gemodelleerd volgens een variantie-componenten variantie-covariantiematrix met variantiecomponenten.

Het effect van Ofev bij de vermindering van de jaarlijkse mate van afname van de FVC was vergelijkbaar voor alle vooraf geformuleerde gevoeligheidsanalyses en er werd geen heterogeniteit gedetecteerd in vooraf geformuleerde subgroepen (bijvoorbeeld leeftijd, geslacht en gebruik van mycofenolaat).

Daarnaast werden vergelijkbare effecten gezien bij andere eindpunten voor de longfunctie, zoals absolute verandering t.o.v. baseline in FVC in ml bij week 52 (figuur 5 en tabel 11) en mate van afname van procent van FVC over 52 weken (tabel 12) die de effecten van Ofev op het vertragen van de progressie van SSc-ILD verder onderbouwen. Bovendien was bij minder patiënten in de Ofev-groep een absolute FVC-afname > 5% voorspeld (20,6% in de Ofev-groep versus 28,5% in de placebogroep; OR=0,65; p=0,0287). De relatieve FVC-afname in ml > 10% was vergelijkbaar voor beide groepen (16,7% in de Ofev-groep versus 18,1% in de placebogroep; OR=0,91; p=0,6842). In deze analyses werd voor ontbrekende FVC-waarden bij week 52 de slechtste waarde van de patiënt tijdens de behandeling ingevoerd.

Een verkennende analyse van gegevens tot 100 weken (maximale duur van behandeling in SENSICIS) suggereerde dat het effect van Ofev op het vertragen van de progressie van SSc-ILD tijdens de behandeling ook na 52 weken gehandhaafd bleef.

Figuur 5: Gemiddelde (SEM) waargenomen FVC-verandering ten opzichte van baseline (ml) over een periode van 52 weken



Aantal patiënten	2 weken	4 weken	6 weken	12 weken	24 weken	36 weken	52 weken
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 bid	283	281	273	278	265	262	241

bid = tweemaal daags

Tabel 11: Absolute verandering van FVC (ml) bij week 52 ten opzichte van baseline

	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal geanalyseerde patiënten	288	288
Gemiddelde (SD) bij baseline	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Gemiddelde ¹ (SE) verandering bij week 52 t.o.v. baseline	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Vergelijking met placebo		
Gemiddelde ¹		46,4
95% BI		(8,1; 84,7)
p-waarde		< 0,05

¹ Op basis van MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) met vaste categorische effecten van ATA-status, bezoek, interactie van behandeling naar bezoek, interactie van baseline naar bezoek interactie, leeftijd, geslacht en lengte. Het bezoek was de herhaalde maat. Individuele patiëntvariatie werd gemodelleerd volgens een ongestructureerde variantie-covariantie-structuur. Het gecorrigeerde gemiddelde werd gebaseerd op alle geanalyseerde patiënten in het model (niet alleen op de patiënten met een baselinewaarde en meting bij week 52).

Tabel 12: Jaarlijkse mate van afname van de FVC (% voorspeld) over een periode van 52 weken

	Placebo	Ofev 150 mg tweemaal daags
Aantal geanalyseerde patiënten	288	287
Mate ¹ (SE) van afname over 52 weken	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Vergelijking met placebo		
Vershil ¹		1,15
95% BI		(0,09; 2,21)
p-waarde		< 0,05

¹ Op basis van een random coëfficiënt regressiemodel met vaste categorische effecten van behandeling, ATA-status, vaste continue effecten van tijd, FVC bij baseline [% voorspeld], en met inbegrip van interacties van behandeling naar tijd en van baseline naar tijd. Het random effect werd inbegrepen voor patiëntspecifieke intercept en tijd. Individuele patiëntvariatie werd gemodelleerd volgens een ongestructureerde variantie-covariantie matrix. Interindividuele variabiliteit werd gemodelleerd volgens een variantie-componenten variantie-covariantiematrix met variantiecomponenten.

Wijziging ten opzichte van baseline in de mRSS-score (Modified Rodnan Skin Score) bij week 52

De gecorrigeerde gemiddelde absolute wijziging ten opzichte van baseline in mRSS-score bij week 52 was vergelijkbaar tussen de Ofev-groep (-2,17 (95% BI -2,69; -1,65)) en de placebogroep (-1,96 (95% BI -2,48; -1,45)). Het gecorrigeerde gemiddelde verschil tussen de behandelingsgroepen was -0,21 (95% BI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Wijziging ten opzichte van baseline in de SGRQ-totaalscore (St. George's Respiratory Questionnaire) bij week 52

De gecorrigeerde gemiddelde absolute wijziging ten opzichte van baseline in de SGRQ-totaalscore bij week 52 was vergelijkbaar tussen de Ofev-groep (0,81 (95% BI -0,92; 2,55)) was vergelijkbaar met die in de placebogroep (-0,88 (95% BI -2,58; 0,82)). Het gecorrigeerde gemiddelde verschil tussen de behandelingsgroepen was 1,69 (95% BI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Overlevingsanalyse

Mortaliteit voor het gehele onderzoek was vergelijkbaar tussen de Ofev-groep (N = 10; 3,5%) en de placebogroep (N = 9; 3,1%). De analyse van de tijd tot overlijden voor het gehele onderzoek liet een HR zien van 1,16 (95% BI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

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, geglucuronideerd 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, bij patiënten met andere progressief fibroserendeILD's, bij patiënten met SSc-ILD 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).

Gelijktijdige behandeling met bosentan

In een gerichte farmacokinetische studie werd gelijktijdige behandeling met Ofev en bosentan onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De proefpersonen kregen een enkele dosis Ofev 150 mg voor en na meervoudige dosering van 125 mg bosentan tweemaal daags bij *steady-state*. De aangepaste geometrische gemiddelde ratio's (90%-betrouwbaarheidsinterval (BI)) waren 103% (86%-124%) en 99% (91%-107%) voor respectievelijk C_{\max} en AUC_{0-tz} van nintedanib (n=13). Dit duidt erop dat gelijktijdige toediening van nintedanib met bosentan de farmacokinetiek van nintedanib niet wijzigt.

Gelijktijdige behandeling met orale, hormonale anticonceptiva

In een gerichte farmacokinetische studie kregen vrouwelijke patiënten met SSc-ILD een enkele dosis van een combinatie van 30 µg ethinylestradiol en 150 µg levonorgestrel vóór en na tweemaal daagse dosering van 150 mg nintedanib gedurende ten minste 10 dagen. De aangepaste geometrische gemiddelde ratio's (90%-betrouwbaarheidsinterval (BI)) waren respectievelijk 117% (108%-127%; C_{\max}) en 101% (93%-111%; AUC_{0-tz}) voor ethinylestradiol en 101% (90%-113%; C_{\max}) en 96% (91%-102%; AUC_{0-tz}) voor levonorgestrel (n=15). Dit duidt erop dat gelijktijdige toediening van nintedanib geen relevant effect heeft op de plasmablootstelling van ethinylestradiol en levonorgestrel.

Verband tussen blootstelling en respons

Analyses van blootstelling-respons van patiënten met IPF en andere progressief fibroserendeILD's duiden op een zwak verband tussen blootstelling aan nintedanib in plasma en ALAT- en/of ASAT-verhogingen. De feitelijk toegediende dosis zou de kans op het ontwikkelen van diarree van welke intensiteit dan ook, beter kunnen voorspellen, ook als blootstelling in plasma als risicobepalende factor niet kon worden uitgesloten (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 epifysaïrschijven, 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 100 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

Ofev 150 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 en andere instructies

Bij aanraking van de inhoud van de capsule, moeten de handen onmiddellijk met veel water worden afgespoeld (zie rubriek 4.2).

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
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

Ofev 100 mg zachte capsules

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg zachte capsules

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

Datum van laatste verlenging: 23 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

13 oktober 2021

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