

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nintedanib Zentiva 100 mg myke kapsler
Nintedanib Zentiva 150 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nintedanib Zentiva 100 mg myke kapsler

Hver myke kapsel inneholder nintedanibesilat tilsvarende 100 mg nintedanib.

Nintedanib Zentiva 150 mg myke kapsler

Hver myke kapsel inneholder nintedanibesilat tilsvarende 150 mg nintedanib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk (kapsel)

Nintedanib Zentiva 100 mg myke kapsler

Ferskenfarget, ugjennomsiktig, avlang kapsel som inneholder gul viskøs suspensjon, merket med "NT 100" i rødt blekk og ca. 16 mm lang.

Nintedanib Zentiva 150 mg myke kapsler

Brun, ugjennomsiktig, avlang kapsel som inneholder gul viskøs suspensjon, merket med "NT 150" i svart blekk og ca. 17 mm lang.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

Nintedanib Zentiva er indisert til barn og ungdom fra 6 til 17 år til behandling av klinisk signifikant, progressive fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Nintedanib Zentiva er indisert til behandling av systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD) hos voksne, ungdommer og barn i alderen 6 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne: Behandling skal startes opp av lege med erfaring innen håndtering av sykdommer som Nintedanib Zentiva er godkjent for.

Pediatrike pasienter: Behandling skal kun startes opp etter at et tverrfaglig team er involvert (leger, radiologer, patologer), som har erfaring med diagnostisering og behandling av fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD).

Dosering

Voksne

- Idiopatisk lungefibrose (IPF)
- Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype
- Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD)

Anbefalt dose er 150 mg nintedanib to ganger daglig administrert med ca. 12 timers mellomrom. Dosen på 100 mg to ganger daglig er kun anbefalt hos pasienter som ikke tolererer dosen på 150 mg to ganger daglig.

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

Dosejusteringer

I tillegg til symptomatisk behandling ved behov, kan håndteringen av bivirkninger forbundet med Nintedanib Zentiva (se pkt. 4.4 og 4.8) inkludere dosereduksjon og midlertidig behandlingsavbrudd, inntil den aktuelle bivirkningen har bedret seg til et nivå som tillater fortsettelse av behandlingen. Behandling med Nintedanib Zentiva kan gjenopptas med full dose (150 mg to ganger daglig hos voksne pasienter) eller en redusert dose (100 mg to ganger daglig hos voksne pasienter). Hvis en voksen pasient ikke tolererer 100 mg to ganger daglig, bør behandlingen med Nintedanib Zentiva seponeres.

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

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

Se tabell 1 for spesifikke anbefalinger for dosereduksjon i forbindelse med håndtering av bivirkninger i den pediatriske populasjonen.

Barn og ungdom i alderen 6 til 17 år

- Behandling av klinisk signifikant, progressiv fibroserende interstitiell lungesykdom (ILD)
- Behandling av systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD)

Vekst må overvåkes regelmessig, og det anbefales å evaluere endringer i epifysevekstskiver gjennom årlig avbildning av skjelettet hos pasienter med åpen epifyse. Behandlingsavbrudd bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn på forsinket vekst eller endringer i epifysevekstskiver (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det må utføres regelmessige tannundersøkelser minst hver 6. måned til tennene er ferdig utviklet (se pkt. 4.4 og 4.8).

Den anbefalte dosen med Nintedanib Zentiva for pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år er basert på pasientens vekt og administreres to ganger daglig med rundt 12 timers mellomrom (se tabell 1). Dosen skal justeres i henhold til vekt etter hvert som behandlingen går framover.

Tabell 1: Nintedanib Zentiva-dose og anbefalt redusert dose i milligram (mg) etter kroppsvekt i kilogram (kg) for pediatriske pasienter i alderen 6 år til 17 år

Vektområde	Nintedanib Zentiva-dose	Nintedanib Zentiva redusert dose*
13,5** – 22,9 kg	50 mg (to kapsler på 25 mg) to ganger daglig	25 mg (én kapsel på 25 mg) to ganger daglig
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tre kapsler på 25 mg) to ganger daglig	50 mg (to kapsler på 25 mg) to ganger daglig
33,5 – 57,4 kg	100 mg (én kapsel på 100 mg eller fire kapsler på 25 mg) to ganger daglig	75 mg (tre kapsler på 25 mg) to ganger daglig
57,5 kg og over	150 mg (én kapsel på 150 mg eller seks kapsler på 25 mg) to ganger daglig	100 mg (én kapsel på 100 mg eller fire kapsler på 25 mg) to ganger daglig
* Redusert dose er anbefalt hos barn og ungdom med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A) og for behandling av bivirkninger i den pediatriske populasjonen. For mer informasjon om behandling av bivirkninger, se ovenfor.		
** Vekt under 13,5 kg: Behandlingen skal avbrytes hvis pasientens vekt faller til under 13,5 kg.		

Nintedanib Zentiva er kun tilgjengelig som 100 mg og 150 mg myke kapsler. Det er derfor ikke mulig å administrere Nintedanib Zentiva til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full dose på 100 mg. Hvis en alternativ dose er nødvendig, bør det brukes andre nintedanib-produkter som tilbyr en slik mulighet.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

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

Nedsatt nyrefunksjon

Justering av startdosen hos voksne og pediatriske pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon kreves ikke. Sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til nintedanib er ikke studert hos voksne og pediatriske pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (< 30 ml/min kreatininclearance).

Nedsatt leverfunksjon

Den anbefalte dosen av Nintedanib Zentiva hos voksne pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A) er 100 mg to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Hos pediatriske pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A) anbefales en lavere startdose (se tabell 1). Behandlingsavbrudd eller seponering bør vurderes for håndtering av bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A). Sikkerheten og effekten av nintedanib er ikke undersøkt hos voksne og pediatriske pasienter med nedsatt leverfunksjon, klassifisert som Child Pugh B og C. Behandling med Nintedanib Zentiva anbefales ikke hos voksne og pediatriske pasienter med moderat (Child Pugh B) og alvorlig nedsatt (Child Pugh C) leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av nintedanib har ikke blitt undersøkt hos pediatriske pasienter under 6 år. Behandling av barn under 6 år med nintedanib anbefales derfor ikke. Nintedanib er ikke undersøkt hos pasienter som veier under 13,5 kg og anbefales derfor ikke i denne populasjonen (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Nintedanib Zentiva er til oral bruk. Kapslene skal tas med mat, svelges hele med vann, og må ikke tygges. Kapselen skal ikke åpnes eller knuses, for å forhindre utilsiktet eksponering av de som håndterer kapslene (se pkt. 6.6).

Nintedanib Zentiva kapsler kan tas med en liten mengde (én teskje) kald eller romtemperert bløt mat, for eksempel eplemos eller sjokoladepudding, og må svelges umiddelbart, uten å tygges, for å sikre at kapselen forblir intakt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrointestinale sykdommer

Diaré

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

Alvorlige tilfeller av diaré som fører til dehydrering og elektrolyttforstyrrelser har blitt rapportert etter markedsføring. Pasienter bør behandles ved første tegn med tilstrekkelig hydrering og legemidler mot diaré, som loperamid, og kan kreve dosereduksjon eller behandlingsavbrudd. Behandling med Nintedanib Zentiva kan gjenopptas med redusert dose eller med full dose (se pkt. 4.2, Dosejusteringer). Ved vedvarende, kraftig diaré til tross for symptomatisk behandling, skal behandlingen med Nintedanib Zentiva seponeres.

Kvalme og oppkast

Kvalme og oppkast var hyppig rapporterte gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8). Hos de fleste pasienter med kvalme og oppkast var bivirkningen mild til moderat. I kliniske studier førte kvalme til seponering av Nintedanib Zentiva hos inntil 2,1 % av pasientene, og oppkast førte til seponering av Nintedanib Zentiva hos inntil 1,4 % av pasientene.

Hvis symptomer vedvarer til tross for hensiktsmessig støttebehandling (inkludert administrering av antiemetika), kan dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være nødvendig. Behandlingen kan gjenopptas med redusert dose eller med full dose (se pkt. 4.2, Dosejusteringer). Ved vedvarende, alvorlige symptomer bør behandlingen med Nintedanib Zentiva seponeres.

Leverfunksjon

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

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

I de fleste tilfellene var økning i leverenzymmer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase (ALP) i blodet, gamma-glutamyltransferase (GGT), se pkt. 4.8) og bilirubin reversible etter dosereduksjon eller behandlingsavbrudd. Hvis forhøyede transaminaseverdier (ASAT eller ALAT) > 3x ULN måles, anbefales det å redusere dosen eller avbryte behandlingen med Nintedanib Zentiva, og pasienten skal overvåkes nøye. Når transaminaseverdiene har returnert til utgangsnivået, kan behandling med Nintedanib Zentiva gjenopptas med full dose eller startes opp på nytt med redusert dose, som deretter kan økes til full dose (se pkt. 4.2, Dosejusteringer). Hvis forhøyede levertester er forbundet med kliniske tegn eller symptomer på leverskade, f.eks. gulsott, skal behandlingen med Nintedanib Zentiva seponeres permanent. Andre årsaker til forhøyede leverenzymmer bør undersøkes.

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

Nyrefunksjon

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

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

Blødning

Hemming av vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor (VEGFR) kan assosieres med økt blødningsrisiko.

Pasienter med kjent risiko for blødning, inkludert pasienter som er arvelig predisponert for blødning eller pasienter som får full dose antikoagulasjonsbehandling, ble ikke inkludert i de kliniske studiene. Ikke-alvorlige og alvorlige tilfeller av blødning, noen med fatalt utfall, er rapportert etter markedsføring (inkludert pasienter med eller uten antikoagulasjonsbehandling, eller andre legemidler som kan forårsake blødning). Disse pasientene skal derfor kun behandles med Nintedanib Zentiva hvis den forventede fordelen oppveier den potensielle risikoen.

Arterielle tromboemboliske hendelser

Pasienter med nylig gjennomgått myokardinfarkt eller slag, var ekskludert fra de kliniske studiene. I de kliniske studiene med voksne pasienter ble arterielle tromboemboliske hendelser sjelden rapportert (nintedanib 2,5 % versus placebo 0,7 % for INPULSIS; nintedanib 0,9 % versus placebo 0,9 % for INBUILD; nintedanib 0,7 % versus placebo 0,7 % for SENSCIS). I INPULSIS-studiene opplevde en større prosentandel av pasientene myokardinfarkt i nintedanibgruppen (1,6 %) sammenlignet med placebogruppen (0,5 %), mens forekomsten av bivirkninger relatert til iskemisk hjertesykdom var balansert mellom nintedanib- og placebogruppene. I INBUILD-studien ble myokardinfarkt observert med lav frekvens: nintedanib 0,9 % versus placebo 0,9 %. I SENSCIS-studien ble myokardinfarkt observert med lav hyppighet i placebogruppen (0,7 %) og ikke observert i nintedanibgruppen. Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med forhøyet kardiovaskulær risiko, inkludert kjent koronarsykdom. Avbrudd i behandling bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn til eller symptomer på akutt myokardiskemi.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

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

Venøs tromboembolisme

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

Gastrointestinale perforasjoner og iskemisk kolitt

I de kliniske studiene med voksne pasienter var frekvensen av pasienter med gastrointestinal perforasjon inntil 0,3 % i begge behandlingsgruppene. Basert på virkningsmekanismen til nintedanib kan pasienter ha økt risiko for gastrointestinale perforasjoner. Tilfeller av gastrointestinale perforasjoner og tilfeller av iskemisk kolitt, noen med fatalt utfall, er rapportert etter markedsføring. Særlig forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med tidligere abdominalkirurgi, tidligere magesår, divertikulær sykdom, eller ved samtidig bruk av kortikosteroider eller NSAID. Nintedanib Zentiva bør kun startes opp minst 4 uker etter abdominalkirurgi. Behandling med Nintedanib Zentiva bør seponeres permanent hos pasienter som utvikler gastrointestinal perforasjon eller iskemisk kolitt. Behandling med Nintedanib Zentiva kan unntaksvis gjenopptas etter fullstendig tilbakegang av iskemisk kolitt og nøye vurdering av pasientens tilstand og andre risikofaktorer.

Nefrotisk proteinuri og trombotisk mikroangiopati

Svært få tilfeller av nefrotisk proteinuri, med eller uten nedsatt nyrefunksjon, har blitt rapportert etter markedsføring. Histologiske funn i individuelle tilfeller samsvarte med glomerulær mikroangiopati med eller uten renale tromber. Reversering av symptomene har blitt observert etter seponering av Nintedanib Zentiva, med residual proteinuri i enkelte tilfeller. Behandlingsavbrudd bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom.

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

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Noen tilfeller av posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har blitt rapportert etter markedsføring.

PRES er en neurologisk lidelse (bekreftet ved hjelp av magnetisk resonanstomografi) som kan gi symptomer som hodepine, hypertensjon, synsforstyrrelser, krampeanfallet, letargi, forvirring og andre synsrelaterte og neurologiske forstyrrelser, og kan være dødelig. PRES har blitt rapportert med andre VEGF-hemmere.

Hvis PRES mistenkes, skal nintedanib-behandling seponeres. Hos pasienter som tidligere har opplevd PRES, er gjenoptak av nintedanib-behandling ikke kjent og er opp til legens anbefaling.

Hypertensjon

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

Pulmonal hypertensjon

Data på bruk av Nintedanib Zentiva hos pasienter med pulmonal hypertensjon er begrenset. Pasienter med signifikant pulmonal hypertensjon (hjerteindeks ≤ 2 l/min/m², eller parenteral epoprostenol/treprostinil, eller signifikant høyre hjertesvikt) ble ekskludert fra INBUILD- og SENCIS-studiene.

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

Komplikasjoner med sårtilheling

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

Samtidig administrering med pirfenidon

I en egen farmakokinetikkstudie ble samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon undersøkt hos pasienter med IPF. Basert på disse resultatene finnes det ingen bevis for en relevant farmakokinetisk

legemiddelinteraksjon mellom nintedanib og pirfenidon når disse administreres i kombinasjon (se pkt. 5.2). På grunn av likheten i sikkerhetsprofilen for begge legemidlene kan tilleggsbivirkninger forventes, inkludert gastrointestinale og hepatiske bivirkninger. Nytt-risikobalansen for samtidig behandling med pirfenidon har ikke blitt fastslått.

Effekt på QT-intervall

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

Pediatrik populasjon

Data om bruk av nintedanib hos pediatrike pasienter er begrenset til en liten undergruppe med fibroserende interstiell lungesykdom (se pkt. 5.1). Denne undergruppen dekker ikke alle etiologier knyttet til progressiv fibroserende interstiell lungesykdom hos pediatrike pasienter.

Det er større usikkerhet rundt hvor stor fordel pediatrike pasienter har av behandlingen, enn for voksne.

Forholdsreglene over for voksne pasienter, må også følges for pediatrike pasienter. Se tabell 1 for spesifikke anbefalinger om dosereduksjon hos den pediatrike populasjonen. Særegenheter observert i den pediatrike populasjonen er beskrevet nedenfor:

Skjelettutvikling og vekst

Reversible endringer i epifysevekstskiver ble observert i prekliniske studier (se pkt. 5.3). I den pediatrike kliniske studien ble det ikke observert signifikante reduksjoner i veksthastigheten mens de fikk nintedanib. Langtidssikkerhetsdata hos pediatrike pasienter er imidlertid ikke tilgjengelig. Vekst må overvåkes regelmessig og det anbefales å evaluere endringer i epifysevekstskiver gjennom årlig avbildning av skjelettet hos pasienter med åpen epifyse. Behandlingsavbrudd bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på nedsatt vekst eller endringer i epifysevekstskiver.

Forstyrrelser i tannutvikling

Forstyrrelser i tannutvikling ble observert i prekliniske studier (se pkt. 5.3). I den pediatrike kliniske studien ble risikoen for forstyrrelser i tannutvikling ikke bekreftet. Som et sikkerhetstiltak må det utføres regelmessige tannundersøkelser minst hver 6. måned inntil tennene er ferdig utviklet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

P-glykoprotein (P-gp)

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

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

Cytokrom-enzym (CYP)

Kun en liten andel av biotransformasjonen av nintedanib involverte CYP-enzym. Nintedanib og metabolitter, den frie syreandelen BIBF 1202 og dens glukoronid, BIBF 1202-glukoronid, verken hemmet eller induserte CYP-enzym i prekliniske studier (se pkt. 5.2). Sannsynligheten for

legemiddelinteraksjoner med nintedanib basert på CYP-metabolisme regnes derfor for lav.

Samtidig administrering av andre legemidler

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

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Nintedanib kan føre til fosterskader hos mennesker (se pkt. 5.3). Fertile kvinner bør rådes til å unngå å bli gravide mens de får behandling med Nintedanib Zentiva og til å bruke svært sikre prevensjonsmetoder ved oppstart, under behandling, og i minst 3 måneder etter siste dose med Nintedanib Zentiva. Nintedanib påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol og levonorgestrel i vesentlig grad (se pkt. 5.2). Effekten av oral hormonprevensjon kan svekkes av oppkast og/eller diaré eller andre tilstander der absorpsjonen kan påvirkes. Kvinner som tar oral hormonprevensjon og som opplever disse tilstandene, bør rådes til å bruke et svært effektivt alternativt prevensjonsmiddel.

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av nintedanib hos gravide kvinner, men prekliniske studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved bruk av dette virkestoffet (se pkt. 5.3). Da nintedanib kan føre til fosterskade også hos mennesker, skal det ikke brukes under graviditet (se pkt. 4.3), og graviditetstesting skal utføres før behandling med Nintedanib Zentiva og etter behov under behandling.

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

Hvis pasienten blir gravid under behandling med Nintedanib Zentiva, må behandlingen seponeres og hun bør informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

For behandling av utvalgte bivirkninger, se pkt. 4.4.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 2 gir et sammendrag av bivirkningene etter MedDRA-organklassesystem og frekvenskategori ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Sammendrag av bivirkninger etter frekvenskategori

Frekvens			
Organklassesystem foretrukket term	Idiopatisk lungefibrose	Annen kronisk fibroserende ILD med en progressiv fenotype	Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Trombocytopeni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Vekttap	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Nedsatt appetitt	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Dehydrering	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer			
Hodepine	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Posterior reversibelt encefalopatisyndrom	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Hjertesykdommer			
Myokardinfarkt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Karsykdommer			
Blødning (se pkt. 4.4)	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypertensjon	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Aneurismer og arteriedisseksjoner	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer			
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Abdominalsmerter	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Oppkast	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Kolitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier			
Legemiddelindusert leverskade	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Økte leverenzymmer	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Økt alaninaminotransferase (ALAT)	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Økt aspartataminotransferase (ASAT)	Vanlige	Vanlige	Vanlige

Økt gammaglutamyltransferase (GGT)	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Økt alkalisk fosfatase (ALP) i blodet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer			
Utslett	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Alopeci	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier			
Nyresvikt (se pkt. 4.4)	Ikke kjent	Ikke kjent	Mindre vanlige
Proteinuri	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Diaré

I kliniske studier (se pkt. 5.1) var diaré den hyppigst rapporterte gastrointestinale hendelsen. Hos de fleste pasientene var hendelsen mild til moderat. Over to tredjedeler av pasientene som opplevde diaré rapporterte symptomstart allerede i løpet av de første tre behandlingsmånedene. Hos de fleste pasientene ble bivirkningene håndtert ved behandling av diaré, dosereduksjon eller behandlingsavbrudd (se pkt. 4.4). En oversikt over rapporterte diaréhendelser i de kliniske studiene er listet opp i tabell 3:

Tabell 3: Diaré i kliniske studier over 52 uker

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

Økte leverenzymmer

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

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

Blødning

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

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

Proteinuri

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

Behandlingsavbrudd bør vurderes hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det er begrensede sikkerhetsdata for nintedanib hos pediatriske pasienter.

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

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

Basert på prekliniske funn ble bein, vekst og tannutvikling overvåket som potensielle risikoer i den pediatriske kliniske studien (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

Prosentandelen av pasienter med behandlingsrelaterte patologiske funn av epifysevekstskiver, som var lik på tvers av behandlingsgruppene ved uke 24 (7,7 % i begge behandlingsgrupper). Inntil uke 52 var prosentandelen av pasienter med patologiske funn nintedanib/nintedanib: 11,5 % og placebo/nintedanib: 15,4 %.

Prosentandelen av pasienter med behandlingsrelaterte patologiske funn ved tannundersøkelse eller avbildning, som var 46,2 % i nintedanibgruppen og 38,5 % i placebogruppen inntil uke 24. Inntil uke 52 var prosentandelen av pasienter med patologiske funn nintedanib/nintedanib: 50,0 % og placebo/nintedanib: 46,2 %.

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX09

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

I *in vitro*-studier med humane celler har nintedanib vist seg å hemme prosesser som antas å være involvert i initiering av fibrotisk patogenese, frigjøring av profibrotiske mediatorer fra monocytiske celler i perifert blod og makrofagpolarisering til alternativt aktiverte makrofager. Det er vist at nintedanib hemmer fundamentale prosesser i organfibrose, proliferasjon og migrering av fibroblaster og transformasjon til den aktive myofibroblast-fenotypen samt sekresjon av ekstracellulær matriks. I dyrestudier med flere modeller av IPF, SSc/SSc-ILD, revmatoid artritt-assosiert (RA)-ILD og andre organfibroser, har nintedanib vist antiinflammatoriske effekter og antifibrotiske effekter i lungene, huden, hjertet, nyrene og leveren. Nintedanib utviser også vaskulær aktivitet. Det reduserte dermal mikrovaskulær endotelcelleapoptose og reduserte vaskulær remodellering i lungene ved å redusere proliferasjon av vaskulære, glatte muskelceller, tykkelsen på lungekarveggene og prosentandel med okkluderte lungekar.

Klinisk effekt og sikkerhet

Idiopatisk lungefibrose (IPF)

Den kliniske effekten av nintedanib er undersøkt hos pasienter med IPF i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase III-studier med identisk design (INPULSIS-1 (1 199.32) og INPULSIS-2 (1 199.34)). Pasienter med FVC < 50 % av forventet verdi eller CO diffusjonskapasitet (DLCO korrigert for hemoglobin) < 30 % av forventet verdi ved utgangsnivået, ble ekskludert fra studiene. Pasientene ble randomisert i forholdet 3:2 til behandling med 150 mg nintedanib eller placebo to ganger daglig i 52 uker.

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

Årlig reduksjonshastighet av FVC

Den årlige reduksjonshastigheten av FVC (i ml) var signifikant redusert hos pasienter som fikk

nintedanib sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Behandlingseffekten var tilsvarende i begge studiene. Se tabell 4 for individuelle og samlede studieresultater.

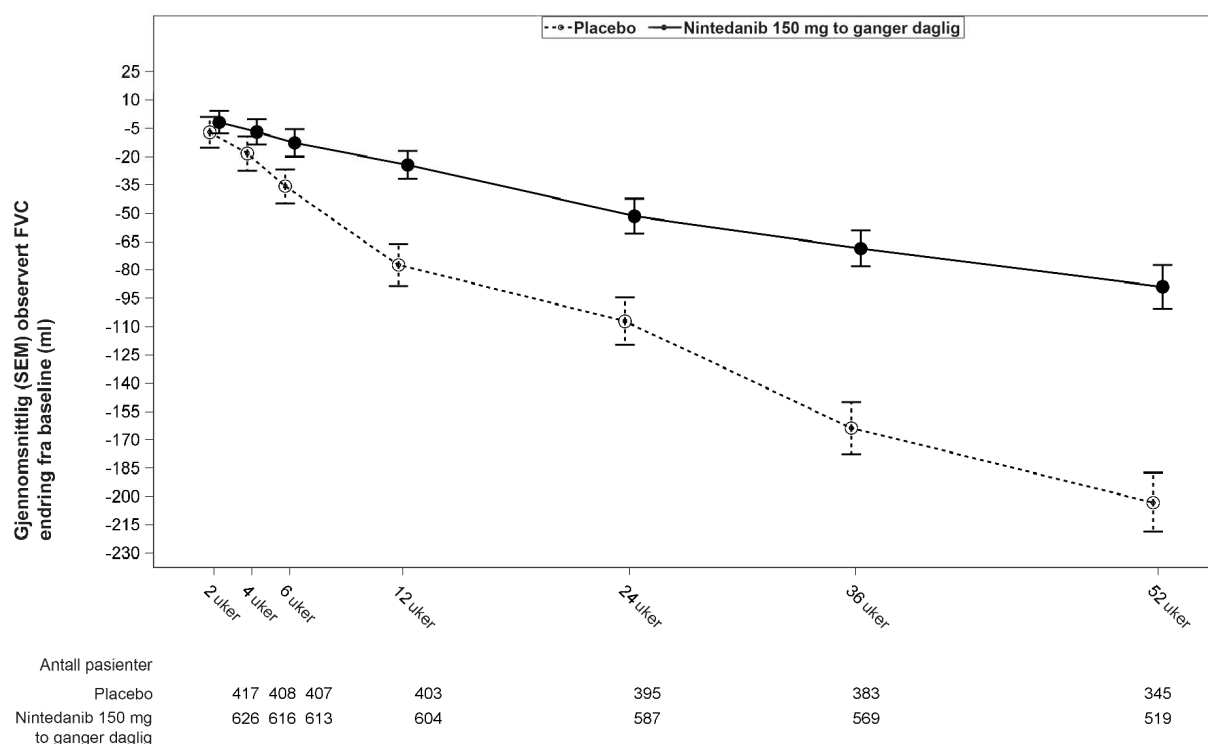
Tabell 4: Årlig reduksjonshastighet av FVC (ml) i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og samlede data av disse - «treated set»

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

I en sensitivitetsanalyse som forutsatte at pasienter med manglende data ved uke 52 ville ha den samme reduksjonen i FVC etter siste observerte verdi som placebopasienter, var den justerte forskjellen i årlig reduksjonshastighet mellom nintedanib og placebo 113,9 ml/år (95 % KI 69,2, 158,5) i INPULSIS-1 og 83,3 ml/år (95 % KI 37,6, 129,0) i INPULSIS-2.

Se figur 1 for endring fra utgangsnivået over tid i begge behandlingsgrupper, basert på samlede analyser fra studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2.

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



FVC-responderanalyse

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

Tabell 5: Andel FVC-respondere ved 52 uker i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og samlede data av disse - «treated set»

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	204	309	219	329	423	638
5 % terskel						
Antall (%) FVC-respondere ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Sammenligning med placebo						
Odds ratio		1,85		1,79		1,84
95 % KI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p-verdi ²		0,0010		0,0011		< 0,0001

10 % terskel						
Antall (%) FVC-respondere ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Sammenligning med placebo						
Odds ratio		1,91		1,29		1,58
95 % KI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-verdi ²		0,0007		0,1833		0,0007

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

² Basert på en logistisk regresjon.

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

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

Tabell 6: Frekvens av pasienter med ≥ 10 % absolutt reduksjon i forventet % FVC eller død over 52 uker og tid til progresjon i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og samlede data av disse - «treated set»

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig
Antall med risiko	204	309	219	329	423	638
Pasienter med hendelser, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Sammenligning med placebo ¹						
p-verdi ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio ³		0,53		0,67		0,60
95 % KI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

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

Endring fra utgangsnivået i SGRQ-totalscore ved uke 52

I den samlede analysen av INPULSIS-studiene var baseline SGRQ-score 39,51 i nintedanibgruppen og 39,58 i placebogruppen. Den estimerte gjennomsnittlige endringen fra utgangsnivået til uke 52 i SGRQ-totalscore var mindre i nintedanibgruppen (3,53) enn i placebogruppen (4,96), med en forskjell mellom behandlingsgruppene på -1,43 (95 % KI: -3,09, 0,23, p=0,0923). Totalt er effekten av nintedanib på helse relatert livskvalitet målt ved SGRQ-totalscore moderat, men indikerer mindre forverring sammenlignet med placebo.

Tid til første akutte IPF-eksaserbasjon

I den samlede analysen av INPULSIS-studiene ble en numerisk lavere risiko for første akutte eksaserbasjon observert hos pasienter som fikk nintedanib sammenlignet med placebo. Se tabell 7 for individuelle og samlede studieresultater.

Tabell 7: Frekvens av pasienter med akutte IPF-eksaserbasjoner over 52 uker og analyse av tid til første eksaserbasjon basert på utprøver-rapporterte hendelser i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2, og samlede data av disse - «treated set»

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig
Antall med risiko	204	309	219	329	423	638
Pasienter med hendelser, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Sammenligning med placebo ¹						
p-verdi ²		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio ³		1,15		0,38		0,64
95 % KI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
¹ Basert på data samlet inn opptil 372 dager (52 uker + 7 dagers margin).						
² Basert på en log-rank-test.						
³ Basert på en Cox-regresjonsmodell.						

I en prespesifisert sensitivitetsanalyse var frekvensen av pasienter med minst 1 bekreftet eksaserbasjon i løpet av 52 uker lavere i nintedanibgruppen (1,9 % av pasientene) enn i placebogruppen (5,7 % av pasientene). Analyse av tiden til hendelse for de bekreftede eksaserbasjonshendelsene ved bruk av samlede data ga en hazard ratio (HR) på 0,32 (95 % KI 0,16, 0,65, p=0,0010).

Overlevelsesanalyse

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

Tabell 8: Mortalitet uavhengig av årsak over 52 uker i studiene INPULSIS-1 og INPULSIS-2, og samlede data fra disse - «treated set»

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet	
	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig
Antall med risiko	204	309	219	329	423	638
Pasienter med hendelser, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Sammenligning med placebo ¹						
p-verdi ²		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard ratio ³		0,63		0,74		0,70
95 % KI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
¹ Basert på data samlet inn opptil 372 dager (52 uker + 7 dagers margin).						
² Basert på en log-rank-test.						
³ Basert på en Cox-regresjonsmodell.						

Langtidsbehandling med nintedanib hos pasienter med IPF (INPULSIS-ON)

En åpen oppfølgingsstudie med nintedanib inkluderte 734 pasienter med IPF. Pasienter som fullførte den 52 uker lange behandlingsperioden i en INPULSIS-studie, fikk åpen nintedanib-behandling i

oppfølgingsstudien INPULSIS-ON. Median eksponeringstid for pasienter behandlet med nintedanib i både INPULSIS- og INPULSIS-ON-studiene, var 44,7 måneder (variasjonsbredde 11,9–68,3). De undersøkte effektendepunktene inkluderte årlig reduksjonshastighet av FVC over 192 uker, som var -135,1 (5,8) ml/år hos alle behandlede pasienter og var i samsvar med den årlige reduksjonshastigheten av FVC hos pasienter behandlet med nintedanib i INPULSIS fase III-studiene (-113,6 ml per år). Bivirkningsprofilen for nintedanib i INPULSIS-ON stemte overens med den i INPULSIS fase III-studiene.

IPF-pasienter med fremskreden nedsatt lungefunksjon (INSTAGE)

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

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

Samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon ble undersøkt i en åpen, randomisert utforskende studie av nintedanib 150 mg to ganger daglig med pirfenidon som tillegg (titrert til 801 mg tre ganger daglig) sammenlignet med nintedanib 150 mg to ganger daglig alene hos 105 randomisert pasienter i 12 uker. Det primære endepunktet var prosentandelen pasienter med gastrointestinale bivirkninger fra baseline til uke 12. Gastrointestinale bivirkninger var hyppige og på linje med den etablerte sikkerhetsprofilen for hvert virkestoff. Diaré, kvalme og oppkast var de hyppigste bivirkningene rapportert henholdsvis hos pasienter behandlet med pirfenidon som tillegg til nintedanib versus nintedanib alene.

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

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

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

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

Det primære endepunktet var den årlige forekomsten av nedgang i forsert vitalkapasitet (FVC)

(i ml) over 52 uker. De viktigste sekundære endepunktene var absolutt endring fra baseline i K-BILD-totalscore (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) ved uke 52, tid til første akutteILD-eksaserbasjon eller død over 52 uker og tid til død over 52 uker.

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

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

Årlig reduksjonshastighet av FVC

Den årlige reduksjonshastigheten av FVC (i ml) over 52 uker ble signifikant redusert med 107,0 ml hos pasienter som fikk nintedanib, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (tabell 9), noe som tilsvarer en relativ behandlingseffekt på 57,0 %.

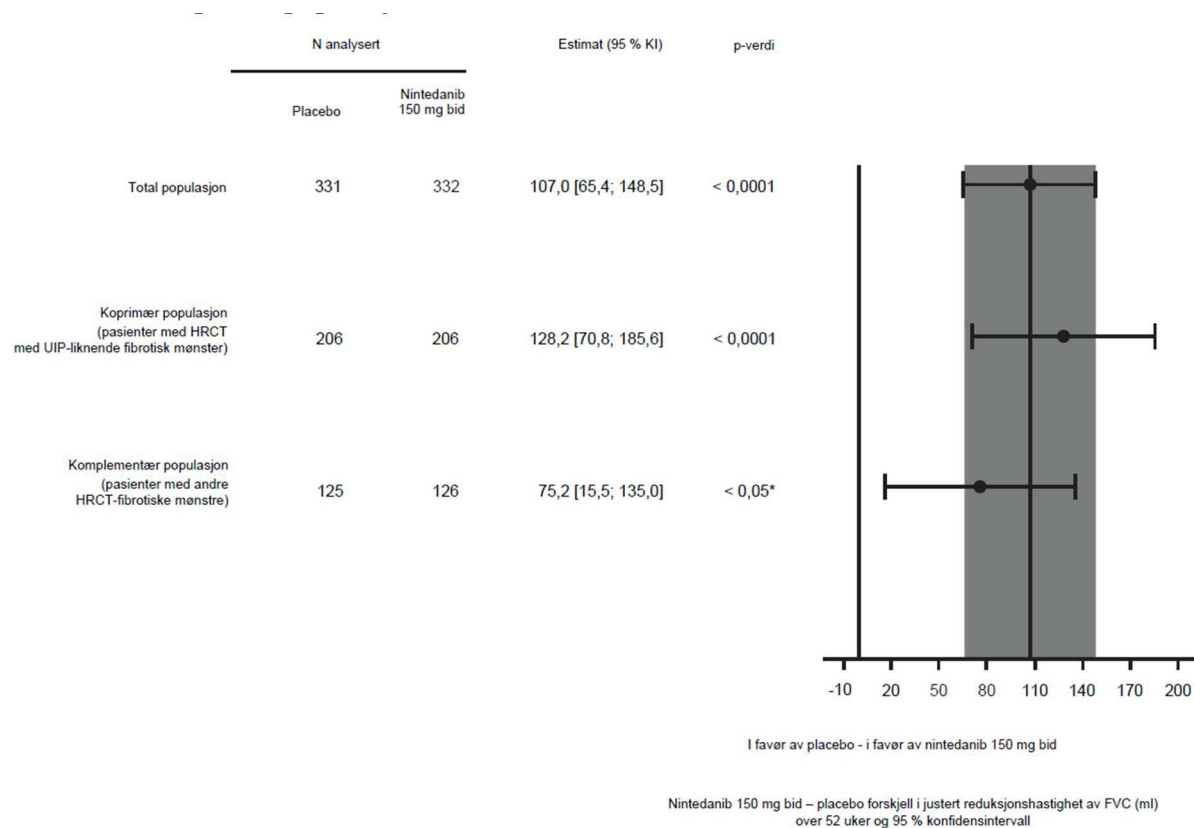
Tabell 9: Årlig reduksjonshastighet av FVC (ml) over 52 uker

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

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

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

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



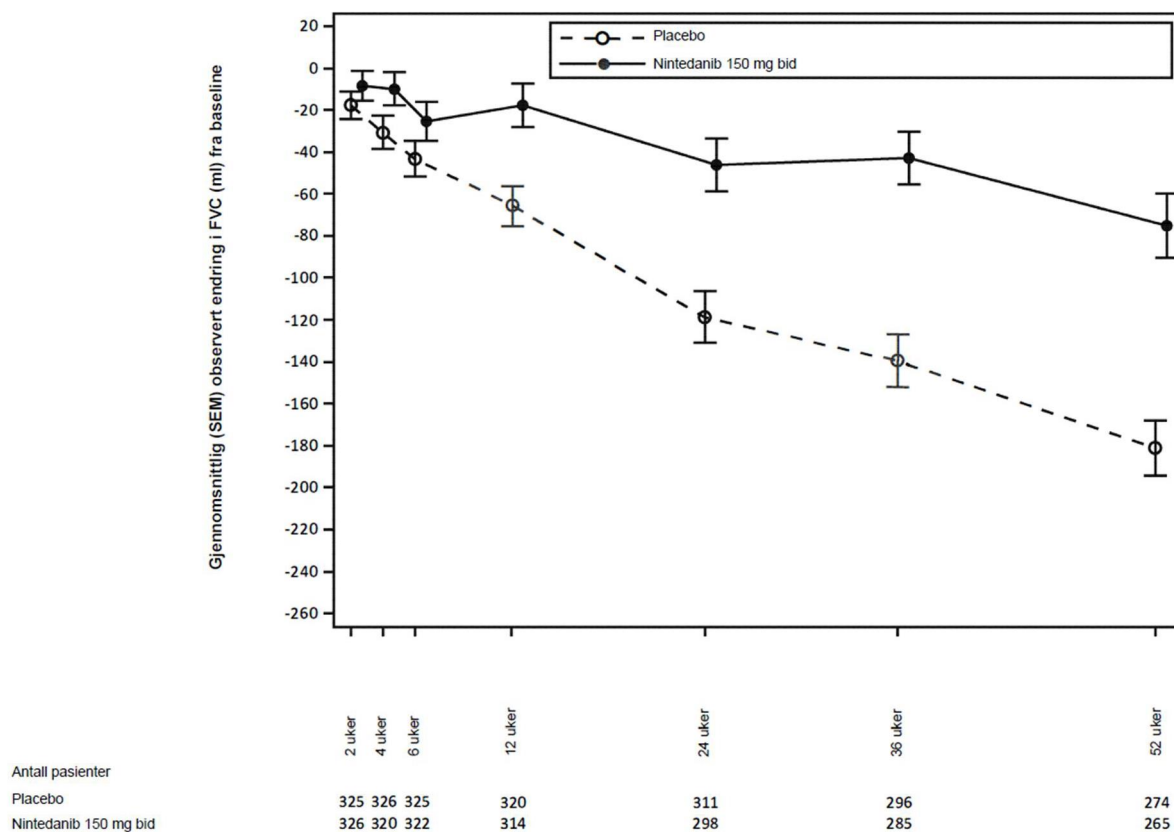
* nominell p-verdi (p=0,014)

bid = to ganger daglig

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

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

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



bid = to ganger daglig

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

FVC-responderanalyse

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

Tabell 10: Andel FVC-respondere ved 52 uker i INBUILD

	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	331	332
5 % terskel		
Antall (%) FVC-respondere ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Sammenligning med placebo		
Oddsratio ²		2.01
95 % KI		(1,46; 2,76)
Nominell p-verdi		< 0,0001

10 % terskel		
Antall (%) FVC-respondere ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Sammenligning med placebo		
Oddsratio ²		1,42
95 % KI		(1,04; 1,94)
Nominell p-verdi		0,0268

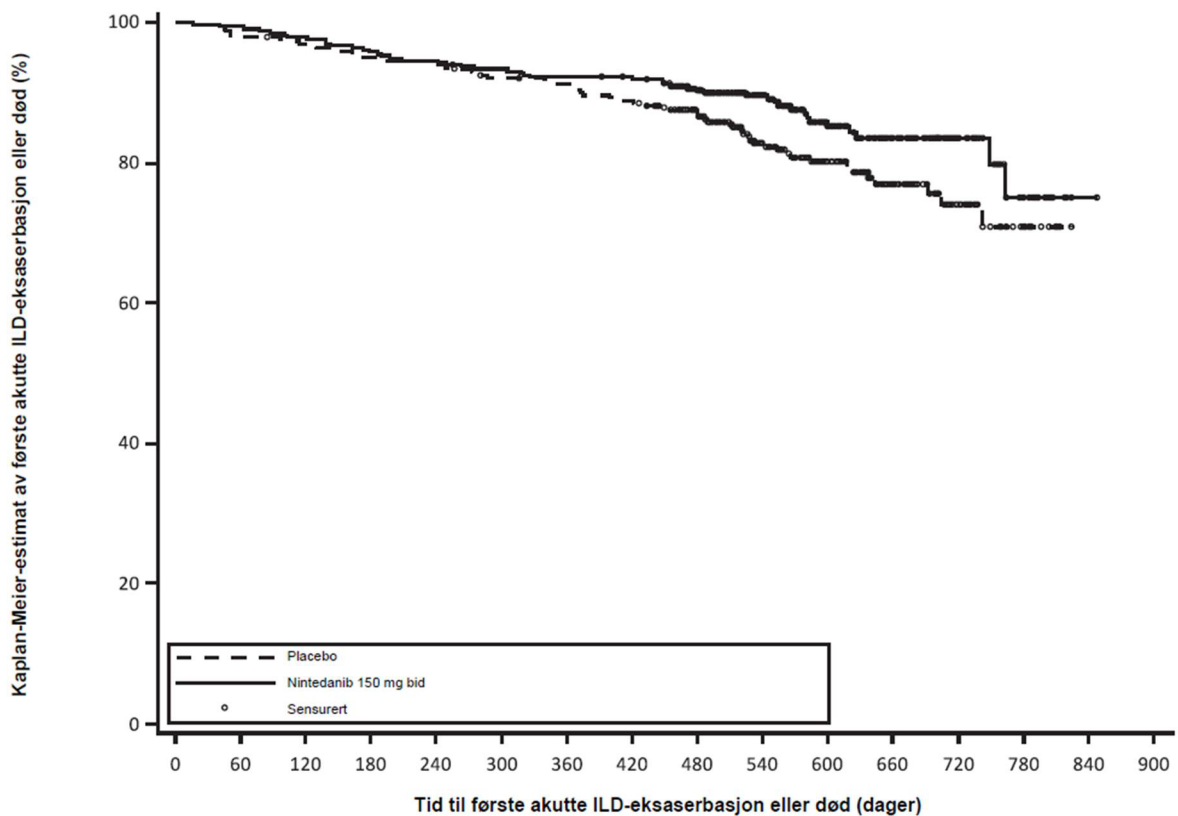
¹Respondere er pasienter uten relativ nedgang større enn 5 % eller større enn 10 % i forventet FVC %, avhengig av terskelen og med en FVC-evaluering ved 52 uker (pasienter med manglende data ved uke 52 ble ansett som ikke-respondere).

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

Tid til første akutte ILD-eksaserbasjon eller død

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

Figur 4: Kaplan–Meier-plott av tid til første akutte ILD-eksaserbasjon eller død i løpet av hele studien



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

bid = to ganger daglig

Analyse av overlevelse

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

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

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

Livskvalitet

Den justerte gjennomsnittlige endringen fra baseline i K-BILD-totalscore ved uke 52 var -0,79 enheter i placebogruppen og 0,55 i nintedanibgruppen. Forskjellen mellom behandlingsgruppene var 1,34 (9 % KI: -0,31; 2,98; nominell $p=0,1115$).

Justert gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i domenescore for L-PF (Living with pulmonary fibrosis)-symptomet dyspné ved uke 52 var 4,28 i nintedanibgruppen sammenlignet med 7,81 i placebogruppen. Justert gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene i favør av nintedanib var -3,53 (95 % KI: -6,14; -0,92; nominell $p=0,0081$). Justert gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i domenescore for L-PF-symptomet hoste ved uke 52 var -1,84 i nintedanibgruppen sammenlignet med 4,25 i placebogruppen. Justert gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene i favør av nintedanib var -6,09 (95 % KI: -9,65; -2,53; nominell $p=0,0008$).

Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD)

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

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

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

Årlig forekomst av nedgang i FVC

Den årlige forekomsten av nedgang i FVC (ml) over 52 uker var signifikant redusert med 41,0 ml hos pasienter som fikk nintedanib sammenlignet med pasienter som fikk placebo (tabell 11), noe som tilsvarer en relativ behandlingseffekt på 43,8 %.

Tabell 11: Årlig reduksjonshastighet av FVC (ml) over 52 uker

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

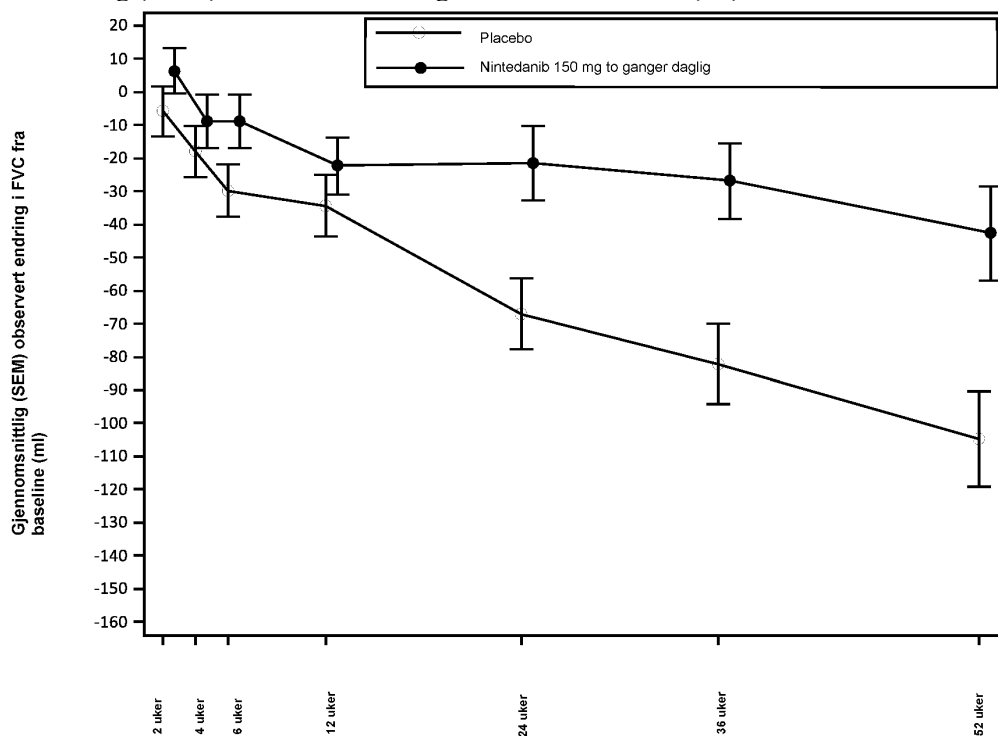
¹Basert på en tilfeldig koeffisientregresjon med faste kategoriske effekter av behandling, ATA-status, kjønn, faste kontinuerlige effekter over tid, FVC [ml] ved baseline, alder, høyde og inkludert behandling-etter-tid- og baseline-etter-tid-interaksjoner. Tilfeldig effekt ble inkludert for pasientspesifikt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

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

I tillegg ble liknende effekter observert på andre endepunkter for lungefunksjon, f.eks. absolutt endring i FVC i ml fra baseline i uke 52 (figur 5 og tabell 12) og forekomsten av nedgang i FVC i % predikert over 52 uker (tabell 13), noe som ytterligere underbygger effekten av nintedanib på å forsinke utviklingen av SSc-ILD. Færre pasienter i nintedanibgruppen hadde dessuten en absolutt nedgang i FVC > 5 % predikert (20,6 % i nintedanibgruppen vs. 28,5 % i placebogruppen, OR=0,65, p=0,0287). Den relative nedgangen i FVC i ml > 10 % var sammenlignbar mellom begge gruppene (16,7 % i nintedanib- gruppen vs. 18,1 % i placebogruppen, OR=0,91, p=0,6842). I disse analysene ble manglende FVC- verdier i uke 52 representert av pasientens dårligste behandlingsverdi.

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

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



Antall pasienter						
Placebo	283	281	280	283	280	268
Nintedanib 150 mg to ganger daglig	283	281	273	278	265	262

Tabell 12: Absolutt endring i FVC (ml) fra baseline i uke 52

	Placebo	Nintedanib 150 mg to ganger daglig
Antall analyserte pasienter	288	288
Gjennomsnitt (SD) ved baseline	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Gjennomsnittlig ¹ (SE) endring fra baseline i uke 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Sammenligning med placebo		
Gjennomsnitt ¹		46,4
95 % KI		(8,1, 84,7)
p-verdi		< 0,05

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

Tabell 13: Årlig reduksjonshastighet av FVC (% predikert) over 52 uker

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

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

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

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

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

Analyse av overlevelse

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

QT-intervall

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

Pediatrik populasjon

Klinisk signifikante, progressive fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) og systemisk sklerose-assosiert med interstitiell lungesykdom (SSc-ILD) hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år
Klinisk sikkerhet og effekt av nintedanib hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år med klinisk signifikant fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) har blitt studert i en eksplorerende, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie (InPedILD 1199.337).

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

De primære målene i InPedILD-studien var å evaluere doseeksponeringen og sikkerheten til nintedanib hos barn og ungdom med klinisk signifikant fibroserende ILD. Effekten ble kun evaluert som et sekundært mål.

InPedILD-studien inkluderte barn og ungdom i alderen 6 til 17 år med klinisk signifikant fibroserende ILD og predikert FVC på minst 25 %. Pasienter ble klassifisert som å ha fibroserende ILD basert på

påvisning av fibrose ved to HRCT-skanninger (med én HRCT-skanning utført i løpet av de siste 12 månedene) eller påvisning av fibrose ved lungebiopsi og én HRCT-skanning utført innen de foregående 12 månedene.

Klinisk signifikant sykdom ble definert som en Fan-score ≥ 3 eller dokumentert påvisning av klinisk progresjon over enhver tidsramme. Påvisning av klinisk progresjon var basert på en relativ nedgang i predikert FVC ≥ 10 %, en relativ nedgang i predikert FVC på 5-10 % med forverrede symptomer, forverret fibrose på HRCT eller andre mål på klinisk forverring som tilskrives progressiv lungefibrose (f.eks. oksygenbehov, redusert diffusjonskapasitet), selv om dette ikke var et krav for deltakelse for pasienter med en Fan-score på ≥ 3 .

Totalt 39 pasienter ble randomisert (61,5 % jenter). Karakteristikk ved baseline:

- 6-11 år: 12 pasienter, 12-17 år: 27 pasienter. Gjennomsnittlig [standardavvik (SD)] alder var 12,6 (3,3) år.
- Gjennomsnittlig (SD) vekt var 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 år: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 år: 49,1 kg (16,0 kg).
- Den totale gjennomsnittlige KMI-for-alder Z-skåren (SD) ved baseline var -0,6 (1,8).
- Den totale gjennomsnittlige FVC Z-skåren (SD) ved baseline var -3,5 (1,9).

De hyppigste enkelte underliggendeILD-diagnosene for innmeldte pasienter var:

- 'surfaktant proteinmangel» (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %).
- 'systemisk sklerose» (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %).
- 'pneumonitt fremkalt av toksin/stråling/legemiddel» (nintedanib: 11,5 %, placebo 7,7 %).
- 'kronisk hypersensitivitetspneumonitt ble rapportert for 2 pasienter (nintedanib: 7,7 %).

De gjenværende underliggendeILD-diagnosene rapportert for 1 pasient hver var:

- post-HSCT-fibrose
- juvenil RA
- juvenil idiopatisk artritt
- dermatomyositt (DM)
- deskvamativ interstitiell pneumonitt
- influensa H1N1
- uklar (kronisk diffus lungesykdom)
- Copa-syndrom
- Copa-genmutasjon
- udifferensiert bindevevssykdom
- postinfeksiøs bronkiolitis obliterans
- uspesifisertILD
- idiopatisk og stikkassosiert vaskulopati.

De primære endepunktsresultatene var:

Eksposering for nintedanib:

- Eksposering for nintedanib beskrevet som $AUC_{\tau,ss}$ basert på prøvetaking ved steady-state var i hovedsak tilsvarende hos barn og ungdom og sammenlignbar med $AUC_{\tau,ss}$ observert hos voksne (se pkt. 5.2).

Behandlingsrelaterte bivirkninger (uke 24):

- Nintedanibgruppen: 84,6 % av pasienter (6-11 år: 75,0 %, 12-17 år: 88,9 %).
- Placebogruppen: 84,6 % av pasienter (6-11 år: 100 %, 12-17 år: 77,8 %).

Endring i predikert FVC % (Forced Vital Capacity) ved baseline ble undersøkt som et sekundært effektendepunkt. Resultater (figur 6):

Uke 24:

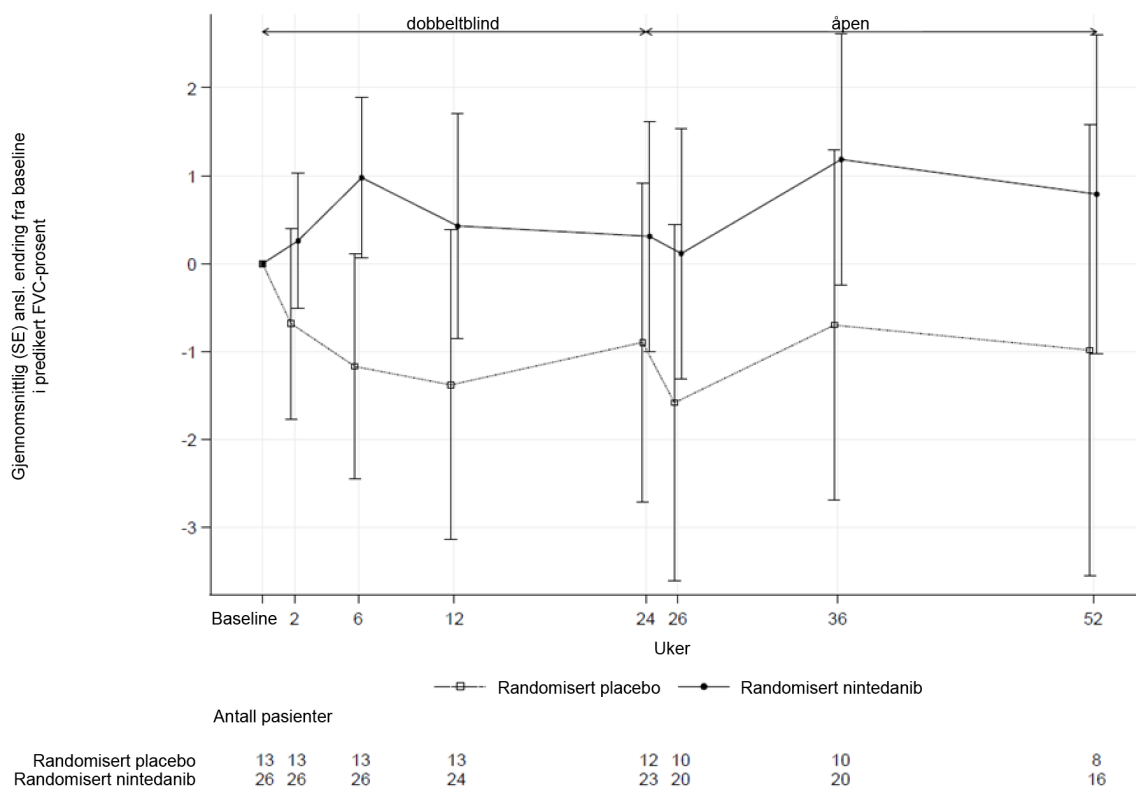
- Nintedanibgruppen: Justert gjennomsnittlig endring = 0,31 (95 % KI: -2,36, 2,98)
- Placebogruppen: Justert gjennomsnittlig endring = -0,89 (95 % KI: -4,61, 2,82)
- Forskjell i predikert FVC % 1,21 (95 % KI: -3,40, 5,81) i nintedanibs favør.

Uke 52:

- Randomisert nintedanibgruppe: Justert gjennomsnittlig endring = 0,79 (95 % KI: -2,95, 4,53).
- Randomisert placebogruppe: Justert gjennomsnittlig endring = -0,98 (95 % KI: -6,26, 4,30).

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

Figur 6: Justert gjennomsnitt (SE) av absolutt endring fra baseline i predikert FVC % over 52 uker – «treated set»*



* Etter 24 ukers behandling fikk alle pasienter nintedanib i den åpne delen av studien.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder nintedanib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved IPF (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder nintedanib i den pediatriske populasjonen under 6 år ved fibroserende ILD (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Etter matinntak økte eksponering for nintedanib med ca. 20 % sammenlignet med administrering under

fastende forhold (KI 95,3-152,5 %) og absorpsjonen ble forsinket (median t_{\max} fastende: 2,00 timer, ikke-fastende: 3,98 timer).

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

I en studie på relativ biotilgjengelighet hvor én enkelt dose med nintedanib ble gitt til friske voksne menn, var biotilgjengeligheten ved administrering av én 100 mg kapsel av myk gelatin eller fire 25 mg kapsler av myk gelatin den samme i begge behandlingene.

Distribusjon

Nintedanib følger minst tofasert disposisjonskinetikk. Etter intravenøs infusjon ble det observert et høyt distribusjonsvolum (V_{ss} : 1 050 l, 45,0 % gCV).

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

Biotransformasjon

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

Bare en mindre del av biotransformasjonen av nintedanib gikk via CYP-veier, der CYP3A4 var det dominerende enzymet. Den dominerende CYP-avhengige metabolitten kunne ikke påvises i plasma i den humane ADME-studien. *In vitro* utgjorde den CYP-avhengige metabolismen ca. 5 %, sammenlignet med ca. 25 % esterspaltning. Nintedanib, BIBF 1202 og BIBF 1202 glukuronid verken hemmet eller induserte CYP-enzymet i prekliniske studier. Legemiddelinteraksjoner mellom nintedanib og CYP-substrater, CYP-hemmere eller CYP-induktorer forventes derfor ikke.

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Transport

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

Populasjonsfarmakokinetisk analyse hos spesielle pasientgrupper

De farmakokinetiske egenskapene til nintedanib var tilsvarende hos friske frivillige, pasienter med IPF, pasienter med annen kronisk fibroserende ILD med en progressiv fenotype, pasienter med SSc-ILD og kreftpasienter. Basert på resultatene fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse av pasienter med IPF og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (n=1 191) og beskrivende undersøkelser, ble eksponering for nintedanib ikke påvirket av kjønn (kroppvektskorrigert), lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (beregnet ved kreatininclearance), alkoholinntak eller P-gp-genotype.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste moderate effekter etter eksponering for nintedanib, avhengig av alder, kroppsvekt og etnisitet (se nedenfor). Basert på den høye interindividuelle variabiliteten for eksponering, anses observerte moderate effekter ikke som klinisk relevante (se pkt. 4.4).

Alder

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

Pediatrisk populasjon

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

Eksponeringsrespons-analyser av data fra studien InPedILD indikerte et Emax-lignende relasjon mellom eksponering og predikert FVC % samt FVC Z-skår, støttet av data fra voksne. For predikert FVC % var EC_{50} 4,4 ng/ml (relativ standardfeil: 28,6 %) mens for FVC Z-skår var EC_{50} på 5,0 ng/ml (relativ standardfeil: 75,3 %).

Nintedanib ble ikke undersøkt hos barn og ungdom med nedsatt leverfunksjon.

Hos barn og ungdom med fibroserende ILD og lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A) indikerer farmakokinetiske populasjonsmodeller at de anbefalte dosereduksjonene (se pkt. 4.2) ville resultere i eksponeringer som tilsvarer nintedanibeksponeringer hos voksne pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A) ved den respektive anbefalte reduserte dosen.

Kroppsvekt

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

Etnisitet

Den gjennomsnittlige eksponeringen for nintedanib i populasjonene var 33–50 % høyere hos kinesiske, taiwanske og indiske pasienter og 16 % høyere hos japanske pasienter, mens den var 16–22 % lavere hos koreanere sammenlignet med kaukasiere (korrigert for kroppsvekt). Data fra mørkhudete pasienter av afrikansk opphav var svært begrenset, men i samme område som for kaukasiere.

Nedsatt leverfunksjon

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

friske frivillige. Personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) er ikke undersøkt.

Samtidig behandling med pirfenidon

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

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

Samtidig behandling med bosentan

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

Samtidig behandling med oral hormonprevensjon

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

Sammenheng mellom eksponering og respons

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

Se underavsnittet Pediatrisk populasjon for eksponeringsresponsanalyser i den pediatriske populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksikologi

Toksisitetsstudier med enkeltdoser hos rotter og mus indikerte et lavt akutt toksisk potensiale for nintedanib. I studier av toksitetstester med gjentatt dosering hos ungrøtter, ble det observert irreversible endringer i emalje og dentin i de kontinuerlig hurtigvoksende fortennene, men ikke i premolarer eller molarer. I tillegg ble det observert fortykkelse av epifyseskiver under beinvekstfaser, og dette var reversibelt etter seponering. Disse endringene er kjent fra andre VEGFR-2 hemmere og kan anses som klasseeffekter.

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

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

Reproduksjonstoksisitet

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

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

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

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

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

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

Gentoksisitetstudier viste ikke mutagent potensiale for nintedanib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Triglyserider av middels kjedelengde

Hardfett

Polyglyseryl-3-dioleat

Kapselskall

Gelatin

Glyserol

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, rødt (E 172)

Jernoksid, gult (E 172)

Vann, rensset

Trykkfarge Nintedanib Zentiva 100 mg myke kapsler

Skjellakk

Karmin (E 120)

Propylenglykol (E 1520)

Simetikon

Trykkfarge Nintedanib Zentiva 150 mg myke kapsler

Skjellakk

Jernoksid, svart (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 x 1 myke kapsler i perforerte OPA/Al/PVC-aluminium endoseblisterpakninger.

60 x 1 myke kapsler i perforerte OPA/Al/PVC-aluminium endoseblisterpakninger.

120 x 1 myke kapsler i perforerte OPA/Al/PVC-aluminium endoseblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10

Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 22-15174

150 mg: 22-15175

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 2024

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

25.03.2026