

 8. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nintedanib "Sandoz", bløde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

33264

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nintedanib "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Nintedanib "Sandoz" 100 mg bløde kapsler*

Hver blød kapsel indeholder nintedanibesilat svarende til 100 mg nintedanib.

*Nintedanib "Sandoz" 150 mg bløde kapsler*

Hver blød kapsel indeholder nintedanibesilat svarende til 150 mg nintedanib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler (kapsler)

*Nintedanib "Sandoz" 100 mg bløde kapsler*

Nintedanib "Sandoz" 100 mg bløde kapsler er ferskenfarvede, ugennemsigtige, aflange bløde gelatinekapsler, der måler 13,5 til 17,5 mm i længden, indeholdende gul viskøs suspension og er påtrykt “NT 100” med rødt blæk.

*Nintedanib "Sandoz" 150 mg bløde kapsler*

Nintedanib "Sandoz" 150 mg bløde kapsler er brune, ugennemsigtige, aflange bløde gelatinekapsler, der måler 15 til 19 mm i længden, indeholdende gul viskøs suspension og er påtrykt “NT 150” med rødt blæk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nintedanib "Sandoz" er indiceret til behandling af idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne.

Nintedanib "Sandoz" er også indiceret til behandling af andre kroniske fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) med en progressiv fænotype hos voksne (se pkt. 5.1).

Nintedanib "Sandoz" er indiceret til behandling af systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS) hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling bør initieres af læger, der har erfaring med behandling af sygdomme, som Nintedanib "Sandoz" er godkendt til.

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede dosis er 150 mg nintedanib to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum.

En dosis på 100 mg to gange dagligt anbefales udelukkende til patienter, der ikke tolererer en dosis på 150 mg to gange dagligt.

Hvis man kommer til at springe en dosis over, bør administrationen genoptages på det næste planlagte tidspunkt og i den anbefalede dosis. Hvis man kommer til at springe en dosis over, bør patienten ikke tage en ekstra dosis. Den anbefalede højeste daglige dosis på 300 mg må ikke overskrides.

*Dosisjusteringer*

Ud over ved symptomatisk behandling kan håndteringen af bivirkninger ved nintedanib (se pkt. 4.4 og 4.8), hvis det er relevant, omfatte dosisreduktion og midlertidig seponering, indtil den specifikke bivirkning er bedret til et niveau, der tillader fortsættelse af behandlingen. Behandlingen med nintedanib kan genoptages med den fulde dosis (150 mg to gange dagligt hos voksne patienter) eller med en reduceret dosis (100 mg to gange dagligt hos voksne patienter). Hvis en patient ikke tåler 100 mg to gange dagligt, bør nintedanib seponeres.

Hvis diarré, kvalme og/eller opkastning varer ved trods behørig støttende behandling (herunder antiemetisk behandling), kan en dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse blive nødvendig. Behandlingen kan genoptages med en nedsat dosis (100 mg to gange dagligt hos voksne patienter) eller ved den fulde dosis (150 mg to gange dagligt hos voksne patienter). I tilfælde af vedvarende svær diarré, kvalme og/eller opkastning, trods symptomatisk behandling, bør behandlingen med nintedanib seponeres (se pkt. 4.4).

Hvis behandlingen afbrydes på grund af forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) til > 3 x øvre grænse for normalværdien (ULN), kan behandlingen med nintedanib påbegyndes igen ved en reduceret dosis (100 mg to gange dagligt hos voksne patienter), når aminotransferase-værdierne er vendt tilbage til *baseline*. Dosis kan efterfølgende øges til den fulde dosis (150 mg to gange dagligt hos voksne patienter) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Særlige populationer

*Ældre (≥ 65 år)*

Der sås ingen overordnede forskelle i sikkerhed og virkning hos ældre patienter. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter. Dosisreduktion med henblik på håndtering af bivirkninger kan hyppigere være nødvendig hos patienter *≥* 75 år (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nintedanibs sikkerhed, virkning og farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

*Nedsat leverfunktion*

Hos voksne patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) er den anbefalede dosis af nintedanib 100 mg to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum. Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) kan seponering eller behandlingsafbrydelse overvejes i forbindelse med håndtering af bivirkninger. Nintedanibs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion klassificeret som Child Pugh B og C. Behandling med nintedanib anbefales ikke til patienter med moderat (Child Pugh B) og svært (Child Pugh C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Nintedanib må ikke anvendes til børn (se pkt. 4.8 og 5.1).

Administration

Nintedanib er til oral anvendelse. Nintedanib kapsler bør tages oralt sammen med mad. Kapslerne skal synkes hele sammen med vand og må ikke tygges. For at undgå utilsigtet eksponering for kapselindholdet må kapslen ikke åbnes eller knuses (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Graviditet (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Mave-tarm-kanalen

*Diarré*

I kliniske studier (se pkt. 5.1) blev diarré indberettet som den hyppigste gastrointestinale bivirkning (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter var bivirkningen af let til moderat intensitet og forekom inden for de første 3 måneders behandling.

I perioden efter markedsføring er der rapporteret om alvorlige tilfælde af diarré, som har ført til dehydrering og elektrolytforstyrrelser. Ved de første tegn på diarré skal der iværksættes behandling i form af tilstrækkelig hydrering og lægemidler mod diarré, f.eks. loperamid, og dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen med nintedanib kan genoptages med en reduceret dosis eller den fulde dosis (se pkt. 4.2 Dosisjusteringer). Ved vedvarende, alvorlig diarré på trods af symptomatisk behandling bør nintedanib seponeres.

*Kvalme og opkastning*

Kvalme og opkastning var hyppigt indberettede gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter med kvalme og opkastning havde bivirkningen let til moderat intensitet. I kliniske studier førte kvalme til seponering af nintedanib hos op til 2,1 % af patienterne, og opkastning førte til seponering af nintedanib hos op til 1,4 % af patienterne.

Hvis symptomerne varer ved på trods af behørig, støttende behandling (herunder antiemetisk behandling), kan dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse være nødvendig. Behandlingen kan genoptages med en reduceret dosis eller den fulde dosis (se pkt. 4.2 Dosisjusteringer). Ved vedvarende, alvorlige symptomer bør nintedanib seponeres.

Leverfunktion

Nintedanibs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med moderat (Child Pugh B) eller svært (Child Pugh C) nedsat leverfunktion. Behandling med nintedanib anbefales derfor ikke til sådanne patienter (se pkt. 4.2). På grund af øget eksponering kan der være øget risiko for bivirkninger hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A). Voksne patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) bør behandles med en nedsat dosis nintedanib (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der er observeret tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade under behandling med nintedanib, herunder svær leverskade med dødelig udgang. Hovedparten af leverhændelserne opstår i løbet af de første 3 måneders behandling. Derfor bør hepatisk aminotransferase- og bilirubin-niveauer måles før behandlingsinitiering og i løbet af den første måneds behandling med nintedanib. Patienterne bør derefter monitoreres med regelmæssige mellemrum i løbet af de næste 2 måneders behandling, og regelmæssigt derefter (f.eks. ved hvert patientbesøg) eller som klinisk indiceret.

Forhøjelse af leverenzymer (ALAT, ASAT, basisk fosfatase i blodet (ALKP), gammaglutamyltransferase (GGT), se pkt. 4.8) og bilirubin var i de fleste tilfælde reversible ved dosisreduktion eller dosisafbrydelse. Hvis de målte aminotransferase­niveauer (ASAT eller ALAT) er > 3 x ULN, anbefales dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen med nintedanib, og patienten skal monitorers nøje. Når aminotransferase­værdierne er vendt tilbage til baseline, kan behandlingen genoptages med den fulde dosis eller reduceret dosis, som efterfølgende kan øges til den fulde dosis (se pkt. 4.2 Dosisjusteringer). Hvis eventuelle leverenzymforhøjelser forbindes med kliniske tegn eller symptomer på leverskade, f.eks. gulsot, skal nintedanib seponeres permanent. Andre årsager til de forhøjede leverenzymer bør undersøges.

Voksne patienter med lav legemsvægt (< 65 kg), asiatiske og kvindelige patienter har en større risiko for forhøjelser af leverenzymer. Eksponeringen for nintedanib steg lineært med patienternes alder, hvilket også kan medføre en øget risiko for udviklingen af forhøjede leverenzymer (se pkt. 5.2). Tæt kontrol af patienter med disse risikofaktorer anbefales*.*

Nyrefunktion

Der er rapporteret om tilfælde med nedsat nyrefunktion/-svigt, hvoraf nogle havde dødelig udgang, under behandling med nintedanib (se pkt. 4.8).

Patienter bør overvåges under behandlingen med nintedanib med særlig opmærksomhed på patienter med risikofaktorer for nedsat nyrefunktion/-svigt. Justering af behandlingen bør overvejes i tilfælde af nedsat nyrefunktion/-svigt (se pkt. 4.2 Dosisjusteringer).

Blødning

Vaskulær endotelial vækstfaktor-receptorhæmning (VEGFR-hæmning) kan være forbundet med en øget risiko for blødning.

Patienter med kendt risiko for blødning, herunder patienter med hereditær disposition for blødning eller patienter, der får en fuld dosis antikoagulerende behandling, var ikke inkluderet i de kliniske studier. Der er rapporteret om ikke-alvorlige og alvorlige blødninger, hvoraf nogle havde dødelig udgang i perioden efter markedsføringen (både hos patienter, der blev behandlet med koagulationshæmmende lægemidler eller andre lægemidler, der kan forårsage blødning og hos patienter, der ikke blev behandlet med sådanne lægemidler). Derfor skal disse patienter kun behandles med nintedanib, hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko.

Arterielle tromboemboliske hændelser

Patienter med nyligt myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen blev ekskluderet fra de kliniske studier. I kliniske studier med voksne patienter blev arterielle tromboemboliske hændelser indberettet sjældent (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-studierne oplevede en større procentdel af patienterne myokardieinfarkt i nintedanib-gruppen (1,6 %), sammenlignet med placebogruppen (0,5 %), mens uønskede hændelser, der afspejlede iskæmisk hjertesygdom, var jævnt fordelt mellem nintedanib- og placebogrupperne. I INBUILD-studiet blev myokardieinfarkt observeret med en lav hyppighed: Nintedanib 0,9 % versus placebo 0,9 %. I SENSCIS-studiet blev myokardieinfarkt observeret med en lav hyppighed i placebogruppen (0,7 %) og ikke observeret i nintedanib-gruppen. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget kardiovaskulær risiko, herunder kendt koronararteriesygdom. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på akut myokardieiskæmi.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med nintedanib bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Venøs tromboemboli

Der blev ikke observeret øget risiko for venøs tromboemboli hos patienter, der blev behandlet med nintedanib, i de kliniske studier. På grund af nintedanibs virkningsmekanisme kan patienter have en øget risiko for tromboemboliske hændelser.

Gastrointestinal perforation og iskæmisk colitis

I kliniske studier med voksne patienter var hyppigheden af patienter med perforation op til 0,3 % i begge behandlingsgrupper. På grund af nintedanibs virkningsmekanisme kan patienter have en øget risiko for gastrointestinale perforationer. Der er rapporteret om tilfælde af gastrointestinal perforation og tilfælde af iskæmisk colitis, blandt hvilke nogle havde dødelig udgang, i perioden efter markedsføringen. Der skal udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har undergået abdominalkirurgi, hvis anamnese omfatter ulcus pepticum, diverticulosis coli eller som samtidigt modtager kortikosteroider eller NSAIDs. Behandling med nintedanib bør tidligst påbegyndes 4 uger efter abdominalkirurgi. Nintedanib bør seponeres permanent hos patienter, der udvikler gastrointestinal perforation eller iskæmisk colitis. I undtagelsestilfælde kan nintedanib genintroduceres, efter at iskæmisk colitis er helt væk, og der er udført en nøje vurdering af patientens tilstand og andre risikofaktorer.

Nefrotisk albuminuri og trombotisk mikroangiopati

Der er kun indberettet meget få tilfælde af nefrotisk albuminuri med eller uden nedsat nyrefunktion efter markedsføring. Histologiske fund i individuelle tilfælde var i overensstemmelse med glomerulær mikroangiopati med eller uden nyretromber. Det er observeret, at symptomerne forsvandt efter nintedanib blev seponeret, med residual proteinuri i nogle tilfælde. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom.

VEGF-hæmmere er blevet forbundet med trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive indberetning af meget få tilfælde for nintedanib. Hvis laboratorie- eller kliniske fund associeret med TMA forekommer hos en patient, der modtager nintedanib, skal behandling med nintedanib seponeres og en grundig evaluering for TMA skal gennemføres.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Der er rapporteret nogle tilfælde af posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) efter markedsføring. PRES er en neurologisk lidelse (bekræftet med magnetisk resonansscanning), som kan vise sig ved hovedpine, hypertension, synsforstyrrelser, krampeanfald, letargi, forvirring og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser, og det kan være dødeligt. PRES er blevet rapporteret med andre VEGF-hæmmere. Hvis der er mistanke om PRES, skal behandlingen med nintedanib seponeres. Genoptagelse af behandling med nintenanib hos patienter der tidligere har oplevet PRES er ikke kendt og behandlingen bør kun genoptages efter lægens anbefaling.

Hypertension

Administration af nintedanib kan øge blodtrykket. Det systemiske blodtryk bør måles regelmæsigt og som klinisk indiceret.

Pulmonal hypertension

Data for anvendelsen af nintedanib hos patienter med pulmonal hypertension er begrænset.

Patienter med signifikant pulmonal hypertension (hjerteindeks ≤2 l/min/m², eller parenteral epoprostenol/treprostinil, eller signifikant højresidet hjertesvigt) blev ekskluderet fra at deltage i INBUILD- og SENSCIS-studierne.

Patienter med signifikant pulmonal hypertension bør ikke behandles med Nintedanib. Der anbefales nøje overvågning af patienter med let til moderat pulmonal hypertension.

Sårhelingskomplikationer

Der blev ikke observeret øget risiko for forringet sårheling i de kliniske studier. Som følge af virkningsmekanismen kan nintedanib hæmme sårhelingen. Der er ikke udført målrettede studier til undersøgelse af nintedanibs indvirkning på sårheling. Behandling med nintedanib bør derfor kun påbegyndes eller ‒ i tilfælde af perioperativ afbrydelse ‒ genoptages på grundlag af en klinisk vurdering af, om sårhelingen er tilfredsstillende.

Administration sammen med pirfenidon

I et målrettet farmakokinetisk studie blev samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon undersøgt hos patienter med IPF. Baseret på disse resultater er der ikke evidens for en relevant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion mellem nintedanib og pirfenidon, når de administreres i kombination (se pkt. 5.2). Da der er ligheder i sikkerhedsprofilerne for begge lægemidler, kan additive bivirkninger, herunder mave-tarm- og lever-bivirkninger forventes. Benefit-risk-forholdet for samtidig behandling med pirfenidon er ikke klarlagt.

Effekt på QT-interval

I det kliniske forsøgsprogram blev der ikke fundet evidens for, at nintedanib forlænger QT (pkt. 5.1). Eftersom nogle tyrosinkinasehæmmere vides at have effekt på QT, skal der udvises forsigtighed, når nintedanib administreres til patienter i risikogruppe for at udvikle QTc-forlængelse.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

P-glykoprotein (P-gp)

Nintedanib er et substrat for P-gp (se pkt. 5.2). Administration sammen med den potente P-gp-hæmmer ketoconazol øgede eksponeringen for nintedanib 1,61 gange baseret på AUC og 1,83 gange baseret på Cmax i et specifikt lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudie. I et lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudie med den potente P-gp-induktor rifampicin faldt eksponeringen for nintedanib til 50,3 % baseret på AUC og til 60,3 % baseret på Cmax ved administration sammen med rifampicin sammenlignet med administration af nintedanib alene. Potente P-gp-hæmmere (f.eks. ketoconazol, erythromycin og ciclosporin) kan, hvis de administreres sammen med nintedanib, øge eksponeringen for nintedanib. I sådanne tilfælde bør patienterne kontrolleres tæt med hensyn til tolerabilitet af nintedanib. Håndtering af bivirkninger kan kræve behandlingsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af nintedanib (se pkt. 4.2).

Potente P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin og perikon) kan reducere eksponeringen for nintedanib. Valg af et andet lægemiddel med intet eller kun svagt P-gp-induktionspotentiale skal overvejes.

CYP-enzymer

Nintedanibs biotransformation omfatter kun i mindre grad CYP-metaboliseringsveje. Nintedanib og dets metabolitter, den frie syre-del BIBF 1202 og dens glukuronid BIBF 1202-glukuronid, hverken hæmmede eller inducerede CYP-enzymer i prækliniske studier (se pkt. 5.2). Sandsynligheden for lægemiddel-lægemiddel interaktioner med nintedanib på grundlag af CYP-metabolisme anses derfor for at være lav.

Administration sammen med andre lægemidler

Administration af nintedanib sammen med orale hormonale kontraceptiva ændrede ikke de orale hormonale kontraceptivas farmakokinetik i et relevant omfang (se pkt. 5.2).

Administration af nintedanib sammen med bosentan ændrede ikke nintedanibs farmakokinetik (se pkt. 5.2).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder/prævention

Nintedanib kan forårsage fosterskader hos mennesker (se pkt. 5.3). Fertile kvinder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de er i behandling med nintedanib, og bruge meget sikre kontraceptionsmetoder ved initieringen af, under behandlingen med og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis af nintedanib. Nintedanib påvirker ikke ethinylestradiols og levonorgestrels plasmaeksponering i relevant grad (se pkt. 5.2) Virkningen af orale hormonale kontraceptiva kan blive kompromitteret pga. opkastning og/eller diarré eller andre tilstande, hvor absorptionen kan blive påvirket. Kvinder, som tager orale hormonale kontraceptiva, og som oplever disse tilstande, skal rådes til at anvende en alternativ meget sikker præventionsmetode.

Graviditet

Der er ingen information om anvendelse af nintedanib til gravide kvinder, men prækliniske dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet af dette aktive stof (se pkt. 5.3). Da nintedanib måske også kan forårsage fosterskader hos mennesker, må det ikke anvendes under graviditet (se pkt. 4.3), og der skal tages en graviditetstest forud forbehandlingen med nintedanib, og under behandlingen hvis relevant.

Kvindelige patienter skal informeres om at underrette deres læge eller apotekspersonalet, hvis de bliver gravide under behandling med nintedanib.

Hvis en patient bliver gravid under behandling med nintedanib, skal behandlingen seponeres og hun skal gøres opmærksom på den mulige risiko for fosteret.

Amning

Der er ingen information om udskillelse af nintedanib og dets metabolitter i human mælk. Prækliniske studier viste, at små mængder nintedanib og dets metabolitter (≤0,5 % af den administrerede dosis) blev udskilt i mælken hos diegivende rotter. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med nintedanib.

Fertilitet

Prækliniske undersøgelser har ikke givet evidens for nedsættelse af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Subkroniske og kroniske toksicitetsstudier giver ikke evidens for, at fertiliteten hos hunrotter forringes ved en systemisk eksponering, der kan sammenlignes med eksponeringen ved den maksimale, anbefalede humane dosis (MRHD) på 150 mg to gange dagligt (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nintedanib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner under behandling med nintedanib.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske studier og under erfaring efter markedsføring omfattede de hyppigst indberettede bivirkninger forbundet med nintedanib diarré, kvalme og opkastning, abdominalsmerter, nedsat appetit, vægttab og forhøjede leverenzymer.

Vedrørende håndtering af udvalgte bivirkninger, se pkt. 4.4.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 er en oversigt over bivirkninger i henhold til MedDRA-systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori ved brug af den følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Oversigt over bivirkninger efter hyppighedskategori**

|  | **Hyppighed** |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse foretrukken term** | **Idiopatisk lungefibrose** | **Andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype** | **Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom** |
| **Blod og lymfesystem** |
| Trombocytopeni | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Vægttab | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Nedsat appetit | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Dehydrering | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| **Hjerte** |
| Myokardieinfarkt | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Blødning (se pkt. 4.4) | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Hypertension | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Aneurismer og arterielle dissektioner | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Diarré | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Kvalme | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Abdominalsmerter | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Opkastning | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Pancreatitis | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| Colitis | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| **Lever og galdeveje** |
| Leverskade forårsaget af lægemidlet | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Forhøjede leverenzymer | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT) | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Hyperbilirubinæmi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| Forhøjet basisk fosfatase (ALKP) i blodet | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| **Hud og subkutane væv** |
| Udslæt | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Pruritus | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Alopeci | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| **Nyrer og urinveje** |
| Nyresvigt (se pkt. 4.4) | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke almindelig |
| Proteinuri | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| **Nervesystemet** |
| Hovedpine | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Diarré*

I kliniske studier (se pkt. 5.1) var diarré den hyppigst rapporterede mave-tarm-hændelse. Hos de fleste patienter var hændelsen af let til moderat intensitet. Hos mere end totredjedel af de patienter, der fik diarré, var første forekomst allerede i de første tre måneder af behandlingen. Hos de fleste patienter blev bivirkningen behandlet med obstipantia, dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse (se pkt. 4.4). En oversigt over de indberettede hændelser med diarré i kliniske studier er opstillet i tabel 2:

**Tabel 2: Diarré i kliniske studier over 52 uger**

|  | **INPULSIS** | **INBUILD** | **SENSCIS** |
| --- | --- | --- | --- |
| Placebo | Nintedanib | Placebo | Nintedanib | Placebo | Nintedanib |
| Diarré | 18,4 % | 62,4 % | 23,9 % | 66,9 % | 31,6 % | 75,7 % |
| Svær diarré | 0,5 % | 3,3 % | 0,9 % | 2,4 % | 1,0 % | 4,2 % |
| Diarré, der førte til dosisreduktion af nintedanib | 0 % | 10,7 % | 0,9 % | 16,0 % | 1,0 % | 22,2 % |
| Diarré, der førte til seponering af nintedanib | 0,2 % | 4,4 % | 0,3 % | 5,7 % | 0,3 % | 6,9 % |

*Forhøjede leverenzymer*

I INPULSIS-studierne blev der rapporteret om forhøjede leverenzymer (se pkt. 4.4) hos 13,6 % versus 2,6 % af patienter, der blev behandlet med hhv. nintedanib og placebo. I INBUILD-studiet blev der indberettet leverenzymforhøjelser hos 22,6 % versus 5,7 % af patienterne, der blev behandlet med hhv. nintedanib og placebo. I SENSCIS-studiet blev der rapporteret om forhøjede leverenzymer hos 13,2 % versus 3,1 % af patienter, der blev behandlet med hhv. nintedanib og placebo. Leverenzymforhøjelse var reversibel og ikke forbundet med klinisk manifesteret leversygdom.

For yderligere information om særlige populationer, anbefalede foranstaltninger og dosisjustering i tilfælde af diarré og forhøjede leverenzymer henvises til henholdsvis pkt. 4.4 og 4.2.

*Blødning*

I kliniske studier var hyppigheden af patienter, der oplevede blødning, lidt højere hos patienter behandlet med nintedanib, eller sammenlignelig mellem 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 SENSCIS). Den hyppigst rapporterede blødningshændelse var ikke-alvorlig epistaxis. Alvorlige blødningshændelser forekom med lave hyppigheder i de 2 behandlingsgrupper (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 SENSCIS).

Blødningshændelser efter markedsføring omfatter, men er ikke begrænset til, organsystemerne mave-tarm-kanalen, luftvejene og centralnervesystemet, hvoraf de hyppigste forekom i mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.4).

*Proteinuri*

I kliniske studier var hyppigheden af patienter, der oplevede proteinuri, lav og sammenlignelig mellem 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 SENSCIS). Der er ikke blevet rapporteret nefrotisk syndrom i kliniske studier. Der er kun indberettet meget få tilfælde af nefrotisk albuminuri med eller uden nedsat nyrefunktion efter markedsføring. Histologiske fund i individuelle tilfælde var i overensstemmelse med glomerulær mikroangiopati med eller uden nyretromber. Det er observeret, at symptomerne forsvandt efter nintedanib blev seponeret, med residual proteinuri i nogle tilfælde. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede sikkerhedsdata for nintedanib hos pædiatriske patienter.

I alt 39 patienter i alderen 6 til 17 år blev behandlet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 24 ugers varighed, efterfulgt af en åben behandling med nintedanib af variabel varighed (se pkt. 5.1). I overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der ses hos voksne patienter med IPF, andre kroniske fibroserende ILS med progressiv fænotype og SSc-ILS, var de hyppigst rapporterede bivirkninger med nintedanib i den placebokontrollerede periode diarré (38,5 %), opkastning (26,9 %), kvalme (19,2 %), abdominalsmerter (19,2 %) og hovedpine (11,5 %).

Lever- og galdevejslidelser rapporteret med nintedanib i den placebokontrollerede periode var leverskade (3,8 %) og forhøjet leverfunktionsprøve (3,8 %). På grund af begrænsede data er det usikkert, om risikoen for lægemiddelinduceret leverskade er den samme hos børn som hos voksne (se pkt. 4.4).

Baseret på prækliniske fund blev knogle- og tandudvikling samt vækst overvåget som mulige risici i det pædiatriske kliniske studie (se pkt. 5.3). Den mulige påvirkning af vækst og tandudvikling er ukendt (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen langtidssikkerhedsdata for pædiatriske patienter. Der er usikkerhed om den mulige påvirkning af vækst, tandudvikling, pubertet og risiko for leverskade.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik antidot mod eller behandling af overdosering med nintedanib. To patienter i onkologiprogrammet fik en overdosis på højst 600 mg to gange dagligt i op til otte dage. De observerede bivirkninger var forenelige med den kendte sikkerhedsprofil for nintedanib, dvs. forhøjede leverenzymer og gastrointestinale symptomer. Begge patienter kom sig efter disse bivirkninger. I INPULSIS-studierne blev en patient utilsigtet eksponeret over for en dosis på 600 mg dagligt i 21 dage i alt. En ikke-alvorlig bivirkning (nasopharyngitis) opstod og forsvandt i løbet af perioden med den forkerte dosering uden forekomst af andre indberettede bivirkninger. I tilfælde af overdosering skal behandlingen afbrydes og generel understøttende behandling iværksættes efter behov.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på respirationssystemet, ATC-kode: L01EX09

Virkningsmekanisme

Nintedanib er en lav-molekylær tyrosinkinasehæmmer, herunder påvirkes trombocyt­deriverede vækstfaktor-receptorer (PDGFR) α og β, fibroblast vækstfaktor-receptorer (FGFR) 1-3 og VEGFR 1-3. Desuden hæmmer nintedanib Lck (lymfocytspecifik tyrosinproteinkinase), Lyn (tyrosinproteinkinase lyn), Src (proto-onkogen tyrosinproteinkinase src) og CSF1R (kolonistimulerende faktor 1-receptor)-kinaser. Nintedanib binder kompetitivt til disse kinasers ATP-bindende lommer og blokerer de intracellulære signaleringskaskader, hvilket har vist sig at være involveret i patogenesen af fibrotisk vævsremodellering ved interstitiel lungesygdom.

Farmakodynamisk virkning

I *in vitro*-studier med humane celler har nintedanib vist sig at hæmme processer, der antages at være involveret i initieringen af fibrotisk patogenese, frigivelsen af profibrotiske mediatorer fra perifere monocytceller i blodet og makrofag-polarisering til alternativt aktiverede makrofager. Nintedanib har vist sig at hæmme fundamentale processer i organfibrose, proliferation og migration af fibroblaster, og tranformation til den aktive myofibroblast-fænotype og secernering af ekstracellulær matriks. I flere dyrestudie-modeller af IPF, SSc/SSc-ILS, reumatoid artritis-associeret-(RA)-ILS og anden organfibrose, har nintedanib vist antiinflammatorisk virkning og antifibrotisk virkning i lungerne, huden, hjertet, nyrerne og leveren. Nintedanib udviste også vaskulær aktivitet.

Det nedsatte dermal mikrovaskulær endotelcelleapoptose og svækkede pulmonal vaskulær remodellering ved at reducere proliferationen af vaskulære glatte muskelceller, tykkelsen af lungekarvæggene og procentdelen af okkluderede lungekar.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Idiopatisk lungefibrose (IPF)*

Nintedanibs kliniske virkning er blevet undersøgt hos patienter med IPF i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-studier med identisk design (INPULSIS-1 (1199.32) og INPULSIS-2 (1199.34)). Patienter med FVC <50 % af forventet ved *baseline* eller carbonmonooxid diffusionskapacitet (DLCO, korrigeret for hæmoglobin) <30 % af forventet ved *baseline*, blev ekskluderet fra studierne. Patienterne blev randomiseret i forholdet 3:2 til behandling med nintedanib 150 mg eller placebo to gange dagligt i 52 uger.

Det primære endepunkt var det årlige fald i forceret vitalkapacitet (FVC). De væsentligste sekundære endepunkter var ændring fra *baseline* i den samlede score i Saint Georges spørgeskema (*Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) ved 52 uger og tid til første akutte IPF-eksacerbation.

*Årligt fald i FVC*

Det årlige fald i FVC (i ml) blev signifikant reduceret hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med patienter, der fik placebo. Behandlingseffekten var konsistent i begge studier. Se Tabel 3 for individuelle og samlede studieresultater.

**Tabel 3: Årligt fald i FVC (ml) i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og deres samlede data - *treated set***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | INPULSIS-1 | INPULSIS-3 | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet |
| Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt |
| Antal analyserede patienter | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Grad1 (SE) af forværring i 52 uger | -239,9 (18,71) | -114,7 (15,33) | -207,3 (19,31) | -113,6 (15,73) | -223,5 (13,45) | -113,6 (10,98) |
| Sammenlignet med placebo |
| Forskel |  | 125,3 |  | 93,7 |  | 109,9 |
| 95 % CI |  | (77,7; 172,8) |  | (44,8; 142,7) |  | (75,9; 144,0) |
| p-værdi |  | <0,0001 |  | 0,0002 |  | <0,0001 |

1 Estimat baseret på en tilfældig koefficientregressionsmodel.

CI: konfidensinterval

I en sensitivitetsanalyse, der antog, at faldet i FVC efter den sidst observerede værdi hos patienter med manglende data ved uge 52 ville være sammenligneligt med værdierne, der fandtes hos alle patienter i placebogruppen, var den justerede forskel i den årlige faldrate mellem nintedanib og placebo 113,9 ml/år (95 % CI 69,2; 158,5) i INPULSIS-1 og 83,3 ml/år (95 % CI 37,6; 129,0) i INPULSIS-2.

Se Figur 1 for udvikling i ændringen over tid fra *baseline* i de 2 behandlingsgrupper, baseret på den samlede analyse af studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2.

**Figur 1: Middelværdi for observeret ændring i FVC over tid fra *baseline* (ml), samlet for studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2**



bid = to gange dagligt

*FVC-responder-analyse*

I begge INPULSIS-studier var andelen af FVC-respondere, defineret som patienter med en absolut forværring i FVC % af forventet ikke højere end 5 % (en tærskelværdi indikativ for den øgede risiko for mortalitet ved IPF), signifikant højere i nintedanib-gruppen sammenlignet med placebo. Der blev observeret lignende resultater i analyser, der benyttede en konservativ tærskelværdi på 10 %. Se Tabel 4 for individuelle og samlede studieresultater.

**Tabel 4: Andel af FVC-respondere ved uge 52 i studierne INPULSIS-1, INPULSIS-2 og de samlede data - behandlede**

|  | INPULSIS-1 | INPULSIS-3 | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet |
| --- | --- | --- | --- |
| Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt |
| Antal analyserede patienter | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| **5 % tærskelværdi** |
| Antal (%) FVC-respondere1 | 78 (38,2) | 163 (52,8) | 86 (39,3) | 175 (53,2) | 164 (38,8) | 338 (53,0) |
| Sammenlignet med placebo |
| Oddsratio |  | 1,85 |  | 1,79 |  | 1,84 |
| 95 % CI |  | (1,28; 2,66) |  | (1,26; 2,55) |  | (1,43; 2,36) |
| p-værdi2 |  | 0,0010 |  | 0,0011 |  | <0,0001 |
| **10 % tærskelværdi** |
| Antal (%) FVC-respondere1 | 116 (56,9) | 218 (70,6) | 140 (63,9) | 229 (69,6) | 256 (60,5) | 447 (70,1) |
| Sammenlignet med placebo |
| Oddsratio |  | 1,91 |  | 1,29 |  | 1,58 |
| 95 % CI |  | (1,32; 2,79) |  | (0,89; 1,86) |  | (1,21; 2,05) |
| p-værdi2 |  | 0,0007 |  | 0,1833 |  | 0,0007 |

1 Responderpatienter er dem, der ikke har noget absolut fald større end 5 % eller større end 10 % i FVC % forventet, afhængigt af tærskelværdien og med FVC-evaluering efter 52 uger.

2 Baseret på logistisk regression

*Tid indtil progression (≥10 % absolut fald i FVC % forventet eller død)*

I begge INPULSIS-studier var risikoen for progression statistisk signifikant reduceret hos patienter, der blev behandlet med nintedanib, i forhold til placebogruppen. I den samlede analyse var HR 0,60, hvilket indikerede en 40 % risikoreduktion for progression hos patienter, der blev behandlet med nintedanib, i forhold til placebogruppen.

**Tabel 5: Hyppighed af patienter med et fald ≥ 10 % i FVC % forventet eller død i 52 uger og tid til progression i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samt deres samlede data – *treated set***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | INPULSIS-1 | INPULSIS-3 | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet |
| Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt |
| Antal i risiko | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Patienter med hændelser, N (%) | 83 (40,7) | 75 (24,3) | 92 (42,0) | 98 (29,8) | 175 (41,4) | 173 (27,1) |
| Sammenlignet med placebo1 |
| p-værdi2 |  | 0,0001 |  | 0,0054 |  | <0,0001 |
| *Hazard ratio*3 |  | 0,53 |  | 0,67 |  | 0,60 |
| 95 % CI |  | (0,39; 0,72) |  | (0,51; 0,89) |  | (0,49; 0,74) |

1 Baseret på data indsamlet op til 372 dage (52 uger + 7 dages margin).

2 Baseret på en Log-rank-test.

3 Baseret på en Cox' regressionsmodel.

*Ændring fra baseline i samlet SGRQ-score i uge 52*

I INPULSIS-studiernes samlede analyse var SGRQ-scorer ved baseline 39,51 i nintedanib-gruppen, og 39,58 i placebogruppen. Den estimerede middelændring fra baseline i den samlede SGRO-score i uge 52 mindre i nintedanib-gruppen (3,53) end i placebogruppen (4,96) med en forskel mellem behandlingsgrupperne på -1,43 (95 % CI:-3,09; 0,23; p=0,0923). Generelt er virkningen af nintedanib på livskvalitet, målt ved den samlede SGRQ-score, beskeden og indikerer mindre forværring sammenlignet med placebo.

*Tid til den første akutte IPF-eksacerbation*

I INPULSIS-studiernes samlede analyse blev en numerisk lavere risiko for den første akutte eksacerbation observeret hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med placebo. Se Tabel 6 for individuelle og samlede studieresultater.

**Tabel 6: Andel af patienter med akutte IPF-eksacerbationer i 52 uger og analyse af tid til første eksacerbation baseret på investigatorindberettede hændelser i studierne INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og deres samlede data - *treated set***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | INPULSIS-1 | INPULSIS-3 | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet |
| Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt |
| Antal i risiko | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Patienter med hændelser, N (%) | 11 (5,4) | 19 (6,1) | 21 (9,6) | 12 (3,6) | 32 (7,6) | 31 (4,9) |
| Sammenlignet med placebo1 |
| p-værdi2 |  | 0,6728 |  | 0,0050 |  | 0,0823 |
| *Hazard ratio*3 |  | 1,15 |  | 0,38 |  | 0,64 |
| 95 % CI |  | (0,54; 2.42) |  | (0,19; 0,77) |  | (0,39; 1,05) |

1 Baseret på data indsamlet op til 372 dage (52 uger + 7 dages margin).

2 Baseret på en Log-rank-test.

3 Baseret på en Cox' regressionsmodel.

I en præspecificeret sensitivitetsanalyse var andelen af patienter med mindst 1 vurderet eksacerbation, der forekom inden for 52 uger, var lavere i nintedanib-gruppen (1,9 % af patienterne) end i placebogruppen (5,7 % af patienterne). Analysen af tid til hændelse af de vurderede eksacerbationer, baseret på de samlede data, resulterede i en *hazard ratio* (HR) på 0,32 (95 % CI 0,16; 0,65; p=0,0010).

*Overlevelsesanalyse*

I den præ-specificerede samlede analyse af overlevelsesdata fra INPULSIS-studierne var den generelle mortalitet i løbet af 52 uger lavere i nintedanib-gruppen (5,5 %) sammenlignet med placebogruppen (7,8 %). Analysen af tid til død resulterede i en *hazard* ratio (HR) på 0,70 (95 % CI 0,43; 1,12; p=0,1399). Resultaterne af alle overlevelses­endepunkter (såsom i-behandlings-mortalitet og respiratorisk mortalitet) viste en konsistent numerisk forskel til fordel for nintedanib.

**Tabel 7: Mortalitet (alle årsager) i 52 uger i studierne INPULSIS-1og INPULSIS-2 og deres samlede data - *treated set***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | INPULSIS-1 | INPULSIS-3 | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 samlet |
| Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt |
| Antal i risiko | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Patienter med hændelser, N (%) | 13 (6,4) | 13 (4,2) | 20 (9,1) | 22 (6,7) | 33 (7,8) | 35 (5,5) |
| Sammenlignet med placebo1 |
| p-værdi2 |  | 0,2880 |  | 0,2995 |  | 0,1399 |
| *Hazard ratio*3 |  | 0,63 |  | 0,74 |  | 0,70 |
| 95 % CI |  | (0,29; 1,36) |  | (0,40; 1,35) |  | (0,43; 1,12) |

1 Baseret på data indsamlet op til 372 dage (52 uger + 7 dages margin).

2 Baseret på en Log-rank-test.

3 Baseret på en Cox' regressionsmodel.

*Langvarig behandling med Nintedanib hos patienter med IPF (INPULSIS-ON)*

Et åbent forlængelsesstudie med nintedanib inkluderede 734 patienter med IPF. Patienter, der gennemførte den 52-ugers behandlingsperiode i et INPULSIS-studie fik åben behandling med nintedanib i forlængelsesstudiet INPULSIS-ON. Median eksponeringstid for patienter behandlet med nintedanib i både INPULSIS- og INPULSIS-ON-studierne var 44,7 måneder (interval 11,9-68,3). De eksploratoriske virkningsendepunkter omfattede det årlige fald i FVC i løbet af 192 uger, hvilket var −135,1 (5,8) ml/år hos alle behandlede patienter, og som var i overensstemmelse med det årlige fald i FVC hos patienter i behandling med nintedanib i INPULSIS fase III-studierne (−113,6 ml årligt). Bivirkningsprofilen for nintedanib i INPULSIS-ON var i overensstemmelse med profilen i INPULSIS fase III-studierne.

*IPF-patienter med fremskreden nedsat lungefunktion (INSTAGE)*

INSTAGE var et multinationalt, prospektivt, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe, klinisk multicenterstudie af IPF-patienter med fremskreden nedsat lungefunktion (DLCO ≤ 35 % forventet) i 24 uger. 136 patienter blev behandlet med nintedanib som monoterapi. Resultatet for det primære endepunkt viste en reduktion i den samlede score i spørgeskemaet *St. George’s Respiratory Questionnaire*, SGRQ, med -0,77 enheder ved uge 12 baseret på den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline*. En *post hoc-*sammenligning påviste, at faldet i FVC hos disse patienter var overensstemmende med faldet i FVC hos patienter med mindre fremskreden sygdom, og som blev behandlet med nintedanib i INPULSIS fase III-studierne. Nintedanibs sikkerheds- og tolerabilitetsprofil hos IPF-patienter med fremskreden nedsat lungefunktion var tilsvarende den profil, som blev observeret i INPULSIS fase III-studierne.

*Yderligere data fra fase 4 INJOURNEY-studiet med Nintedanib 150 mg to gange dagligt og tillægsbehandling med pirfenidon*

Samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon er undersøgt i et eksploratorisk, åbent, randomiseret studie med nintedanib 150 mg to gange dagligt med tillægsbehandling med pirfenidon (titreret til 801 mg tre gange dagligt) sammenlignet med nintedanib 150 mg to gange dagligt alene hos 105 randomiserede patienter i 12 uger. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter med mave-tarm-bivirkninger fra *baseline* til uge 12. Mave-tarm-bivirkninger var hyppige og på niveau med med den fastlagte sikkerhedsprofil for hver komponent. Diarré, kvalme og opkastning var de hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med pirfenidon som tillægsbehandling til nintedanib *versus* nintedanib alene.

Gennemsnitlige (SE) absolutte ændringer fra *baseline* i FVC ved uge 12 var −13,3 (17,4) ml hos patienter i behandling med nintedanib med tillægsbehandling med pirfenidon (N=48), sammenlignet med −40,9 (31,4) ml hos patienter i behandling med nintedanib alene (N=44).

*Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) med en progressiv fænotype*

Nintedanibs kliniske virkning er undersøgt hos patienter med andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie (INBUILD). Patienter med IPF blev ekskluderet. Patienter med en klinisk diagnose på kroniske fibroserende ILS blev udvalgt, hvis de havde relevant fibrose (mere end 10 % fibroseforandringer) på HRCT og viste kliniske tegn på progression (defineret som FVC-reduktion ≥10 %, FVC-reduktion ≥5 % og <10 % med forværrede symptomer eller forværringer på billeddiagnostik, eller både forværrede symptomer og forværret billeddiagnostik i de 24 måneder før screening). Patienterne skulle have en FVC større end eller lig med 45 % af det forventede, og en DLCO på 30-80 % af det forventede. Patienterne skulle være progressive, på trods af en behandling, som blev fundet relevant i klinisk praksis til den specifikke ILS.

I alt 663 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten nintedanib 150 mg to gange dagligt eller matchende placebo i mindst 52 uger. Den mediane nintedanib-eksponering i løbet af hele studiet var 17,4 måneder, og den gennemsnitlige nintedanib-eksponering i løbet af hele studiet var 15,6 måneder. Randomiseringen blev stratificeret baseret på HRCT-fibrotisk mønster, vurderet ved central aflæsning. 412 patienter med HRCT med *usual interstitial pneumonitis* (UIP)-lignende fibrotisk mønster, og 251 patienter med andre HRCT-fibrotiske mønstre blev randomiseret. Der var 2 co-primære populationer defineret for analyserne i dette studie: alle patienter (den samlede population) og patienter med HRCT med UIP-lignende fibrotisk mønster. Patienter med andre HRCT-fibrotiske mønstre udgjorde den ‘komplementære’ population.

Det primære endepunkt var det årlige fald i forceret vitalkapacitet (FVC) (i ml) i løbet af 52 uger. De vigtigste sekundære endepunkter var absolut ændring fra *baseline* i *King's Brief Interstitial Lung* *Disease Questionnaire* (K-BILD) total score ved uge 52, tid til første akutte ILS-eksacerbation eller død i løbet af 52 uger, og tid til død i løbet af 52 uger.

Patienterne havde en gennemsnitlig (standardafvigelse [SD, min.-maks.]) alder på 65,8 (9,8, 27-87) år, og en gennemsnitlig FVC-procent forventet på 69,0 % (15,6, 42-137). De underliggende kliniske ILS-diagnoser repræsenteret i studiet var hypersensitivitetspneumonitis (26,1 %), autoimmune ILS (25,6 %), idiopatisk nonspecifik interstitiel pneumoni (iNSIP) (18,9 %), ikke-klassificerbar idiopatisk interstitiel pneumoni (uIIP) (17,2 %) og andre ILS (12,2 %).

INBUILD-studiet var ikke designet til og havde ikke styrke til at give evidens for en fordel ved nintedanib i specifikke diagnostiske undergrupper. Der blev påvist overensstemmende virkning i undergrupper baseret på ILS-diagnoserne. Erfaringen med nintedanib ved meget sjældne progressive fibroserende ILS er begrænset.

*Årligt fald i FVC*

Det årlige fald i FVC (i ml) i løbet af 52 uger var signifikant reduceret med 107,0 ml hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med patienter, der fik placebo (tabel 8), hvilket svarer til en relativ behandlingsvirkning på 57,0 %.

**Tabel 8: Årligt fald i FVC (ml) i løbet af 52 uger**

|  | Placebo | Nintedanib150 mg to gange dagligt |
| --- | --- | --- |
| Antal analyserede patienter | 331 | 332 |
| Fald i FVC1 (SE) over 52 uger | -187,8 (14,8) | -80,8 (15,1) |
| Sammenlignet med placebo |
| Forskel1 |  | 107,0 |
| 95 % CI |  | (65,4; 148,5) |
| p-værdi |  | <0,0001 |

1 Baseret på en tilfældig koefficientregression med fikserede kategoriske behandlingsvirkninger, HRCT-mønster, fikserede kontinuerlige virkninger af tid, *baseline* FVC [ml] og omfattende interaktioner fra behandling pr. tid og *baseline* pr. tid

Tilsvarende resultater blev observeret hos den co-primære population af patienter med HRCT med UIP-lignende fibrotisk mønster. Behandlingsvirkningen var konsistent i den komplementære population af patienter med andre HRCT-fibrotiske mønstre (interaktions p-værdi 0,2268) (figur 2).

**Figur 2: Forest-plot for det årlige fald i FVC (ml) i løbet af 52 uger i patientpopulationerne**



bid = to gange dagligt

Resultaterne for nintedanibs virkning til reduktion af det årlige fald i FVC blev bekræftet af alle præspecificerede sensitivitetsanalyser, og der blev observeret konsistente resultater i de præspecificerede undergrupper for virkning: køn, aldersgruppe, race, forventet *baseline* FVC % og oprindelig underliggende klinisk ILS-diagnose.

Figur 3 viser udviklingen i ændring af FVC fra *baseline* over tid i behandlingsgrupperne.

**Figur 3 Middelværdi (SEM) for observeret ændring i FVC fra *baseline* (ml) over 52 uger**



bid = to gange dagligt

Desuden blev der observeret en favorabel virkning for nintedanib på den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i FVC % forventet ved uge 52. Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til uge 52 i FVC % forventet var lavere i nintedanib-gruppen (-2,62 %) end i placebogruppen (-5,86 %). Den justerede gennemsnitlige forskel mellem behandlingsgrupperne var 3,24 (95 % CI: 2,09; 4,40, nominel p<0,0001).

*FVC responder-analyse*

Andelen af FVC-respondere, defineret som patienter med et relativt fald i FVC % forventet på ikke over5 %, var højere i nintedanib-gruppen, sammenlignet med placebo. Der blev observeret lignende resultater ianalyser, der benyttede en tærskelværdi på 10 % (tabel 9).

**Tabel 9: Andel FVC-respondere ved 52 uger i INBUILD**

|  | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt |
| --- | --- | --- |
| Antal analyserede patienter | 331 | 332 |
| **5 % tærskelværdi** |
| Antal (%) FVC-respondere1 | 104 (31,4) | 158 (47,6) |
| Sammenlignet med placebo |
| Odds ratio² |  | 2,01 |
| 95 % CI |  | (1,46; 2,76) |
| Nominel p-værdi |  | <0,0001 |
| **10 % tærskelværdi** |
| Antal (%) FVC-respondere1 | 169 (51,1) | 197 (59,3) |
| Sammenlignet med placebo |
| Odds ratio² |  | 1,42 |
| 95 % CI |  | (1,04; 1,94) |
| Nominel p-værdi |  | 0,0268 |

1 Responderpatienter er dem, som ikke har et relativt fald over 5 % eller over 10 % i FVC % forventet, afhængig af tærsklen, og med en FVC-evaluering efter 52 uger (patienter med manglende data ved uge 52 blev ikke anset for at respondere).

2 Baseret på en logistisk regressionsmodel med kontinuerlig kovarians baseline FVC % forventet og binært kovarians HRCT-mønster.

*Tid til første akutte ILS-eksacerbation eller død*

I løbet af hele studiet var andelen af patienter med mindst én hændelse af første akutte ILS-eksacerbation eller død 13,9 % i nintedanib-gruppen, og 19,6 % i placebogruppen. HR var 0,67 (95 % CI: 0,46; 0,98, nominel p=0,0387), hvilket indikerede en 33 % reduktion i risikoen for første akutte ILS-eksacerbation eller død hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med placebo (figur 4).

**Figur 4: Kaplan–Meier-graf for tid til første akutte ILS-eksacerbation eller dødsfald i løbet af hele studiet**



bid = to gange dagligt

*Overlevelsesanalyse*

Risikoen for død var lavere i nintedanib-gruppen, sammenlignet med placebogruppen. HR var 0,78 (95 % CI:0,50; 1,21, nominel p=0,2594), hvilket indikerede en 22 % reduktion i risikoen for død hos patienter, derfik nintedanib, sammenlignet med placebo.

*Tid til progression (≥ 10 % absolut fald i FVC % forventet) eller død*

I INBUILD-studiet var risikoen for progression (≥10 % absolut fald i FVC % forventet) eller død reduceret for patienter behandlet med nintedanib. Andelen af patienter med en hændelse var 40,4 % i nintedanib-gruppen, og 54,7 % i placebogruppen. HR var 0,66 (95 % CI: 0,53; 0,83, p=0,0003), hvilket indikerede en 34 % reduktion i risikoen for progression (≥10 % absolut fald i FVC % forventet) eller død hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med placebo.

*Livskvalitet*

Den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* i K-BILD total score ved uge 52 var -0,79 enheder i placebogruppen, og 0,55 i nintedanib-gruppen. Forskellen mellem behandlingsgrupperne var 1,34 (95 % CI: -0,31; -2,98, nominel p=0,1115).

Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i L-PF-symptomerne (lever med lungefibrose (*living with pulmonary fibrosis*, L-PF)) for dyspnø-domænescoren ved uge 52 var 4,28 i nintedanib-gruppen, sammenlignet med 7,81 i placebogruppen. Den justerede gennemsnitlige forskel mellem grupperne til fordel for nintedanib var -3,53 (95 % CI: -6,14; -0,92, nominel p=0,0081). Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i L-PF-symptomerne for hoste-domænescoren ved uge 52 var -1,84 i nintedanib-gruppen, sammenlignet med 4,25 i placebogruppen. Den justerede gennemsnitlige forskel mellem grupperne til fordel for nintedanib var -6,09 (95 % CI: -9,65-; -2,53), nominel p=0,0008).

*Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS)*

Nintedanibs kliniske virkning er blevet undersøgt hos patienter med SSc-ILS i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie (SENSCIS). Patienterne blev diagnosticeret med SSc-ILS baseret på *2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* klassifikationskriterier for SSc og en højopløsnings computertomografi (HRCT)-scanning udført inden for de seneste 12 måneder. I alt 580 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten nintedanib 150 mg to gange dagligt eller matchende placebo i mindst 52 uger, hvoraf 576 patienter blev behandlet. Randomiseringen blev stratificeret ved antitopoisomerase-antistofstatus (ATA). Enkelte patienter forblev i den blindede studiebehandling i op til 100 uger (median nintedanib-eksponering 15,4 måneder, gennemsnitlig nintedanib-eksponering 14,5 måneder).

Det primære endepunkt var det årlige fald i FVC over 52 uger. De væsentligste sekundære endepunkter var den absolutte ændring fra *baseline* i den modificerede Rodnan hudscore (*modified Rodnan Skin* *Score,* mRSS) ved uge 52 uge og den absolutte ændring fra *baseline* i den samlede score i Saint Georges spørgeskema (*Saint George’s Respiratory Questionnaire*, SGRQ) ved uge 52.

I den samlede population var 75,2 % af patienterne kvinder. Gennemsnitsalder (standardafvigelse [SD, min.-maks.]) var 54,0 (12,2; 20-79) år. Samlet havde 51,9 % af patienterne diffus kutan systemisk sklerodermi (SSc) og 48,1 % havde limiteret kutan SSc. Gennemsnitstiden (SD) fra første konstateringaf et ikke-Raynauds-symptom var 3,49 (1,7) år. 49,0 % af patienterne var i stabil behandling med mycophenolat ved *baseline* (46,5 % mycophenolatmofetil, 1,9 % mycophenolat-natrium, 0,5 % mycophenolsyre). Sikkerhedsprofilen hos patienter med eller uden mycophenolat ved *baseline* var sammenlignelig.

*Årligt fald i FVC*

Det årlige fald i FVC (i ml) over 52 uger var signifikant reduceret med 41,0 ml hos patienter, der fik nintedanib, sammenlignet med patienter, der fik placebo (tabel 10), hvilket svarer til en relativ behandlingsvirkning på 43,8 %.

**Tabel 10: Årligt fald i FVC (ml) over 52 uger**

|  | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt |
| --- | --- | --- |
| Antal analyserede patienter | 288 | 287 |
| Fald i FVC1 (SE) over 52 uger | -93,3 (13,5) | -52,4 (13,8) |
| Sammenlignet med placebo |
| Forskel1 |  | 41,0 |
| 95 % CI |  | (2,9; 79,0) |
| p-value |  | <0,05 |

1 Baseret på en tilfældig koefficientregression med fikseret kategorisk virkning af behandling, ATA-status, køn, fikseret kontinuerlig virkning af tid, *baseline* FVC [ml], alder, højde og omfattende interaktioner fra behandling pr. tid og *baseline* pr. tid. Tilfældig virkning var inkluderet for patientspecifik intercept og tid. Intra-patient fejl blev modelleret ved en ustruktureret varians-kovarians-matriks. Inter-individuel variabilitet blev modelleret ved en varians-komponenter varians-kovarians-matriks.

Nintedanibs virkning i reducering af det årlige fald i FVC var sammenlignelig i præspecificerede sensitivitetsanalyser, og der blev ikke detekteret nogen heterogenicitet i præspecificerede undergrupper (f.eks. pr. alder, køn eller brug af mycophenolat).

Endvidere blev der observeret lignende effekt på andre endepunkter vedrørende lungefunktionen, f.eks. absolut ændring fra *baseline* i FVC i ml i uge 52 (figur 5 og tabel 11) og fald i FVC i % af forventet over 52 uger (tabel 12) hvilket yderligere understøttede nintedanibs evne til at nedsætte progression af SSc-ILS. Desuden havde færre patienter i nintedanib-gruppen en absolut FVC-reduktion >5 % af forventet (20,6 % i nintedanib-gruppen *vs.* 28,5 % i placebogruppen, OR=0,65, p=0,0287). Den relative FVC-reduktion i ml >10 % var sammenlignelig mellem begge grupper (16,7 % i nintedanib-gruppen *vs.* 18,1 % i placebogruppen, OR=0,91, p=0,6842). I disse analyser blev manglende FVC-værdier ved 52 uger indført med patientens værste værdi under behandlingen.

En eksplorativanalyse af data fra op til 100 uger (maksimal behandlingsvarighed i SENSCIS) tydede på, at nintedanibs evne til at nedsætte progressionen af SSc-ILS varede længere end 52 uger.

**Figur 5: Middelværdi (SEM) for observeret ændring i FVC fra *baseline* (ml) over 52 uger**



bid = to gange dagligt

**Tabel 11: Absolut ændring fra *baseline* i FVC (ml) ved uge 52**

|  | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt |
| --- | --- | --- |
| Antal analyserede patienter | 288 | 288 |
| Gennemsnit (SD) ved *baseline* | 2541,0 (815,5) | 2458,5 (735,9) |
| Gennemsnitlig1 (SE) ændring fra *baseline* ved uge 52 | -101,0 (13,6) | -54,6 (13,9) |
| Sammenlignet med placebo |
| Gennemsnit1 |  | 46,4 |
| 95 % CI |  | (8,1; 84,7) |
| p-værdi |  | <0,05 |

1 Baseret på en blandet model for gentagne målinger (*mixed model for repeated measures,* MMRM), med fikseret kategorisk virkning af ATA-status, besøg, behandling pr. besøg-interaktion, *baseline* pr. besøg-interaktion, alder, køn og højde. Besøget var den gentagne måling. Intra-patient fejl blev modelleret ved en ustruktureret varians-kovarians-struktur. Justeret gennemsnit var baseret på alle analyserede patienter i modellen (ikke kun patienter med en *baseline* og måling ved uge 52).

**Tabel 12: Årligt fald i FVC (% af forventet) over 52 uger**

|  | Placebo | Nintedanib 150 mg to gange dagligt |
| --- | --- | --- |
| Antal analyserede patienter | 288 | 287 |
| Fald i FVC1 (SE) over 52 uger | -2,6 (0,4) | -1,4 (0,4) |
| Sammenlignet med placebo |
| Forskel1 |  | 1,15 |
| 95 % CI |  | (0,09; 2,21) |
| p-værdi |  | <0,05 |

1 Baseret på en tilfældig koefficientregression med fikseret kategorisk virkning af behandling, ATA-status, fikseret kontinuerlig virkning af tid, *baseline* FVC [% af forventet] og omfattende interaktioner fra behandling pr. tid og *baseline* pr. tid. Tilfældig virkning var inkluderet for patientspecifik intercept og tid. Intra-patient fejl blev modelleret ved en ustruktureret varians-kovarians-matriks. Inter-individuel variabilitet blev modelleret ved en varians-komponenter varians-kovarians-matriks.

*Ændring fra baseline i modificeret Rodnan hudscore (mRSS) ved uge 52*

Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i mRSS ved uge 52 var sammenlignelig mellem nintedanib-gruppen (-2,17 (95 % CI -2,69; -1,65)) og placebogruppen (-1,96 (95 % CI -2,48; 1,45)). Den justerede gennemsnitlige forskel mellem behandlingsgrupperne var -0,21 (95 % CI -0,94; 0,53, p=0,5785).

*Ændring fra baseline i samlet Saint Georges spørgeskema (St. George’s Respiratory Questionnaire, SGRQ)-score i uge 52*

Den justerede gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i samlet SGRQ-score i uge 52 var sammenlignelig mellem nintedanib-gruppen (0,81 (95 % CI -0,92; 2,55)) og placebogruppen (-0,88 (95 % CI -2,58; 0,82)). Den justerede gennemsnitlige forskel mellem behandlingsgrupperne var 1,69 (95 % CI -0,73; 4,12, p=0,1711).

*Overlevelsesanalyse*

Mortalitet i hele studieperioden var sammenlignelig mellem nintedanib-gruppen (N=10; 3,5 %) og placebogruppen (N=9; 3,1 %). Analysen af tid til død i hele studieperioden resulterede i en HR på 1,16 (95 % CI 0,47; 2,84, p=0,7535).

QT-interval

I et specifikt studie med patienter med nyrecellecancer blev QT/QTc-målinger registreret og viste, at hverken orale enkeltdoser på 200 mg nintedanib eller gentagne orale doser på 200 mg nintedanib givet to gange dagligt i 15 dage forlængede QTcF-intervallet.

Pædiatrisk population

*Fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) hos børn og unge*

Den kliniske sikkerhed og virkning af nintedanib hos børn og unge fra 6 til 17 år med klinisk signifikantefibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) blev vurderet i et eksplorativt, randomiseret,dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie (InPedILD 1199.337) (se pkt. 4.2).InPedILD studiet inkluderede børn og unge i alderen 6 til 17 år med klinisk signifikant fibroserende ILSog FVC på mindst 25 % af forventet. Patienterne blev klassificeret som havende fibroserende ILSbaseret på evidens for fibrose på to HRCT-scanninger (hvor den ene HRCT-scanning blev udført indenfor de foregående 12 måneder) eller evidens for fibrose på lungebiopsi og en HRCT-scanning udførtinden for de foregående 12 måneder.

Klinisk signifikant sygdom blev defineret som en Fan-score ≥3 eller dokumenteret evidens for klinisk progression over en tidsperiode. Evidens for klinisk progression var baseret på et relativt fald i FVC ≥10 % af forventet, et relativt fald i FVC på 5-10 % af forventet med forværrende symptomer, forværring af fibrose på HRCT eller andre målinger af klinisk forværring tilskrevet progressiv lungefibrose (f.eks. øget iltbehov, nedsat diffusionskapacitet), selvom dette ikke var et krav ved inkludering af patienter med en Fan-score på ≥3.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten nintedanib to gange dagligt (vægtjusterede doser, herunder brug af en 25 mg kapsel) eller matchende placebo i 24 uger, efterfulgt af åben behandling med nintedanib af variabel varighed. Det var tilladt at anvende standardbehandling, hvis det blev skønnet klinisk indiceret af den behandlende læge.

I alt blev 39 patienter randomiseret (61,5 % kvinder) (6-11 år: 12 patienter, 12-17 år: 27 patienter). Gennemsnitsalderen [standardafvigelse (SD)] var 12,6 (3,3) år.

Gennemsnitsvægten (SD) var 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 år: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 år: 49,1 kg (16,0 kg).

Studie 1199-0337 inkluderede patienter med et bredt sygdomsspektrum. De hyppigste enkeltstående underliggende ILS-diagnoser var ”surfactant proteinmangel” (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %), ”systemisk sklerodermi” (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %) og ”toksisk/stråling/lægemiddelinduceret pneumonitis” (nintedanib: 11,5 %, placebo 7,7 %). Kronisk hypersensitivitetspneumonitis blev rapporteret hos 2 patienter (nintedanib: 7,7 %). De resterende underliggende ILS-diagnoser, hver rapporteret hos 1 patient, var post-HSCT-fibrose, juvenil RA, juvenil idiopatisk artritis, dermatomyositis (DM), deskvamativ interstitiel pneumonitis, influenza H1N1, uklar (kronisk diffus lungesygdom), COPA-syndrom, COPA-genmutation, udifferentieret bindevævssygdom, bronchiolitis obliterans efter infektion, uspecificeret ILS, idiopatisk og STING-associeret vaskulopati.

Der blev rapporteret mindst 1 samtidig behandling hos alle patienter i løbet af den dobbeltblindede periode. Brug af samtidig behandling (ved *baseline*, under behandling og efter seponering af studielægemiddel) til at behandle den underliggende sygdom, herunder kortikosteroider og immunomodulatorer, var tilladt.

De primære endepunktsresultater var:

* Eksponeringen for nintedanib, beskrevet som AUCτ,ss baseret på prøvetagning ved steady-state, var sammenlignelig hos børn og unge og svarede til AUCτ,ss observeret hos voksne (se pkt. 5.2).
* Procentdelen af patienter med behandlingsrelaterede bivirkninger ved uge 24 var 84,6 % i nintedanib-gruppen (6-11 år: 75,0 %, 12-17 år: 88,9 %) og 84,6 % i placebogruppen (6-11 år: 100 %, 12-17 år: 77,8 %).

Der var ikke noget primært virkningsendepunkt i dette studie.

Det sekundære endepunkt for lungefunktionen var ændring i forventet forceret vitalkapacitet (FVC) % fra *baseline* ved uge 24 og uge 52. Den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* ved uge 24 i FVC % af forventet var 0,31 (95 % CI -2,36; 2,98) i nintedanib-gruppen og -0,89 (95 % CI -4,61; 2,82) i placebogruppen med en justeret gennemsnitlig (95 % CI) forskel i FVC % af forventet på 1,21 (95 % CI -3,40; 5,81) til fordel for nintedanib. I uge 52 var det justerede gennemsnit af forskellen i ændring fra *baseline* i FVC % af forventet mellem behandlingsgrupperne 1,77 (95 % CI -4,70; 8,25).

Der blev observeret stor variabilitet i repons på behandling med nintedanib hos pædiatriske patienter for endepunktet FVC % af forventede samt en række andre eksploratoriske virkningsendepunkter.

Sekundære sikkerhedsendepunkter omfattede:

* Procentdel af patienter med patologiske fund af epifysevækstplade opstået under behandlingen, som var sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne ved uge 24 (7,7 % i begge behandlingsgrupper). Indtil uge 52 var procentdelen af patienter med patologiske fund for nintedanib/nintedanib: 11,5 % og for placebo/nintedanib: 15,4 %.
* Procentdel af patienter med patologiske fund under tandeftersyn eller -billeddianostik opstået under behandlingen, som var 46,2 % i nintedanib-gruppen og 38,5 % i placebogruppen indtil uge 24. Indtil uge 52 var procentdelen af patienter med patologiske fund for nintedanib/nintedanib: 50,0 % og for placebo/nintedanib: 46,2 %

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med nintedanib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved IPF (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med nintedanib i den pædiatriske population under 6 år med fibroserende ILS (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer af nintedanib blev nået ca. 2-4 timer efter oral administration af en blød gelatinekapsel kort efter et måltid (variationsbredde 0,5-8 timer). Den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 100 mg var 4,69 % (90 % CI: 3,615; 6,078) hos raske frivillige. Absorption og biotilgængelighed nedsættes af transporter-effekt og en betydelig førstepassage-metabolisme. Eksponeringen for nintedanib steg dosisproportionalt i dosisområdet 50-450 mg én gang dagligt og 150-300 mg to gange dagligt. *Steady state* plasmakoncentrationer blev opnået senest inden for en uge efter dosering.

Eksponeringen for nintedanib steg med ca. 20 % efter fødeindtagelse sammenlignet med administration under faste (CI: 95,3 %; 152,5 %), og absorptionen blev forsinket (median tmax fastende: 2,00 timer; kort efter et måltid: 3,98 timer).

Fordeling

Nintedanib følger som minimum en bifasisk fordelingskinetik. Efter intravenøs infusion blev der observeret et højt fordelingsvolumen (Vss: 1.050 l; 45,0 % gCV).

*In vitro* proteinbindingen af nintedanib i humant plasma var høj, med en bundet fraktion på 97,8 %. Serumalbumin anses for det vigtigste bindingsprotein. Nintedanib fordeles fortrinsvis i plasma med et blod/plasma-forhold på 0,869.

Biotransformation

Den dominerende metaboliske reaktion for nintedanib er hydrolytisk spaltning ved hjælp af esteraser, som resulterer i den frie syredel BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronideres efterfølgende til BIBF 1202 glukuronid af uridin 5'-diphosphat-glucuronosyltransferase-enzymer (UGT-enzymer), nærmere bestemt UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 og UGT 1A10.

Biotransformationen af nintedanib omfatter kun i mindre grad CYP-metaboliseringsveje med CYP 3A4 som det dominerende af de involverede enzymer. Den vigtigste CYP-afhængige metabolit kunne ikke måles i plasma hos mennesker i ADME-studiet. *In vitro* kunne CYP-afhængig metabolisme tilskrives ca. 5 % sammenlignet med ca. 25 % ester-spaltning. Nintedanib, BIBF 1202 og BIBF 1202 glukuronid hverken hæmmede eller inducerede CYP-enzymer i prækliniske studier. Lægemiddel-lægemiddel-interaktioner mellem nintedanib og CYP-substrater, CYP-hæmmere eller CYP-induktorer forventes derfor ikke.

Elimination

Den totale plasmaclearance efter intravenøs infusion var høj (CL: 1.390 ml/min; 28,8 % gCV). Urinudskillelsen af uomdannet aktivt stof inden for 48 timer var ca. 0,05 % af dosis (31,5 % gCV) efter oral administration og ca. 1,4 % af dosis (24,2 % gCV) efter intravenøs administration. Den renale clearance var 20 ml/min (32,6 % gCV). Den vigtigste eliminationsvej for lægemiddelrelateret radioaktivitet efter oral administration af [14C]nintedanib var udskillelse med fæces/galde (93,4 % af dosis; 2,61 % gCV). Bidraget fra renal udskillelse til den totale clearance var lavt (0,649 % af dosis; 26,3 % gCV). Den samlede genfinding ansås for at være fuldstændig (over 90 %) inden for 4 dage efter dosering. Nintedanibs terminale halveringstid var mellem 10 og 15 timer (gCV % ca. 50 %).

Linearitet/non-linearitet

Nintedanibs farmakokinetik (PK) kan anses for at være lineær med hensyn til tid (dvs. data for en enkeltdosis kan ekstrapoleres til data for gentagne doser). Akkumuleringen efter gentagne administrationer var 1,04 gange for Cmax og 1,38 gange for AUCτ. Dalværdier for nintedanib koncentrationen forblev stabile i mere end et år.

Transport

Nintedanib er et substrat for P-gp. For nintedanibs potentiale for interaktion med denne transportør, se pkt. 4.5. Det er vist, at nintedanib hverken er et substrat for eller en hæmmer af OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eller MRP-2 *in vitro*. Nintedanib var heller ikke et substrat for BCRP. Der blev kun observeret potentiale for svag hæmning af OCT-1, BCRP og P-gp *in vitro*, hvilket anses for at have ringe klinisk relevans. Det samme gælder for nintedanibs rolle som substrat for OCT-1.

Farmakokinetiske populationsanalyser i særlige populationer

Nintedanibs farmakokinetiske egenskaber var de samme hos raske frivillige personer, patienter med IPF, patienter med andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype, patienter med SSc ILS og patienter med kræft. Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk (PopPK) analyse hos patienter med IPF og småcellet lungekræft (NSCLC) (N=1.191) og beskrivende undersøgelser, blev eksponeringen for nintedanib ikke påvirket af køn (korrigeret for legemsvægt), let og moderat nedsat nyrefunktion (estimeret ved kreatininclearance), alkoholforbrug eller P-gp-genotype. PopPK-analyser indikerede, at alder, legemsvægt og race havde moderate virkninger på eksponeringen for nintedanib (se nedenfor). På grund af den høje interindividuelle variabilitet i eksponeringen anses disse virkninger ikke for klinisk relevante (se pkt. 4.4).

*Alder*

Eksponeringen for nintedanib steg lineært med alderen. AUCτ,ss faldt med 16 % hos en 45-årig patient og blev øget med 13 % hos en 76-årig patient i forhold til en patient med en gennemsnitsalder på 62 år. Analysen omfattede et aldersinterval fra 29 til 85 år; ca. 5 % af populationen var over 75 år. Baseret på en PopPK-model blev der observeret en stigning i nintedanib-eksponeringen på omkring 20-25 % hos patienter i alderen *≥*75 år sammenlignet med patienter under 65 år.

*Pædiatrisk population*

Baseret på analysen af farmakokinetiske data i studie InPedILD (1199.337) førte oral administration af nintedanib i henhold til den vægtbaserede doseringsalgoritme til en eksponering i det observerede område for voksne patienter. De observerede geometriske gennemsnitlige AUCτ,ss-eksponeringer (geometrisk variationskoefficient) var 175 ng/ml·t (85,1 %) og 167 ng/ml·t (83,6 %) hos hhv. 10 patienter i alderen 6 til 11 år og 23 patienter i alderen 12 til 17 år.

*Legemsvægt*

Der blev observeret en omvendt korrelation mellem legemsvægt og nintedanib-eksponering. AUCτ,ss steg med 25 % hos en patient på 50 kg (5 % percentilen) og faldt med 19 % hos en patient på 100 kg (95 % percentilen) i forhold til en patient med en medianvægt på 71,5 kg.

*Etnisk oprindelse*

Den gennemsnitlige eksponering for nintedanib var 33-50 % højere hos kinesiske, taiwanesiske og indiske patienter, og 16 % højere hos japanske patienter, mens den var 16-22 % lavere hos koreanere, sammenlignet med kaukasiere (korrigeret for legemsvægt). Data fra sorte individer var meget begrænsede, men i samme størrelsesorden som hos kaukasiere.

*Nedsat leverfunktion*

I et specifikt fase 1-enkeltdosisstudie I var eksponeringen for nintedanib baseret på Cmax og AUC 2,2 gange højere hos frivillige med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) end hos raske frivillige (90 % CI hhv. 1,3; 3,7 for Cmax og 1,2; 3,8 for AUC). Hos frivillige med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) var eksponeringen henholdsvis 7,6 gange højere baseret på Cmax (90 % CI 4,4; 13,2) og 8,7 gange højere (90 % CI 5,7; 13,1) baseret på AUC end hos raske frivillige.

Der er ikke udført studier hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C).

*Samtidig behandling med pirfenidon*

I et målrettet farmakokinetisk studie blev samtidig behandling med nintedanib og pirfenidon undersøgt hos patienter med IPF. Gruppe 1 fik en enkelt dosis med 150 mg nintedanib før og efter optitrering til 801 mg pirfenidon 3 gange dagligt ved *steady state* (N=20 behandlede patienter). Gruppe 2 fik *steady* *state*-behandling med 801 mg pirfenidon 3 gange dagligt og havde en farmakokinetisk profilering før og efter mindst 7 dages samtidig behandling med 150 mg nintedanib to gange dagligt (N=17 behandlede patienter). I gruppe 1 var de justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) hhv. 93 % (57 %; 151 %) og 96 % (70 %; 131 %) for Cmax og AUC0-tz for nintedanib (N=12 for intraindividuel sammenligning). I gruppe 2 var de justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) hhv. 97 % (86 %; 110 %) og 95 % (86 %; 106 %) for Cmax,ss og AUCτ,ss for pirfenidon (N=12 for intraindividuel sammenligning).

Baseret på disse resultater er der ikke evidens for en relevant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion mellem nintedanib og pirfenidon, når de administreres i kombination (se pkt. 4.4).

*Samtidig behandling med bosentan*

I et målrettet farmakokinetisk studie blev samtidig behandling af nintedanib og bosentan undersøgt hos raske frivillige. Forsøgspersonerne fik en enkelt dosis med 150 mg nintedanib før og efter flere doser af 125 mg bosentan to gange dagligt ved *steady state*. De justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) var hhv. 103 % (86 %; 124 %) og 99 % (91 %; 107 %) for Cmax og AUC0-tz af nintedanib (n=13), hvilket indikerer, at samtidig administration af nintedanib og bosentan ikke ændrede nintedanibs farmakokinetik.

*Samtidig behandling med orale hormonale kontraceptiva*

I et dedikeret farmakokinetisk studie fik kvindelige patienter med SSc-ILD en enkelt dosis af en kombination af 30 μg ethinylestradiol og 150 μg levonorgestrel før og efter dosering med 150 mg nintedanib to gange dagligt i mindst 10 dage. De justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) var hhv. 117 % (108 %; 127 %; Cmax) og 101 % (93 %; 111 %; AUC0–tz) for ethinylestradiol og 101 % (90 %; 113 %; Cmax) og 96 % (91 %; 102 %; AUC0–tz) for levonorgestrel (n=15), hvilket indikerer, at samtidig administration af nintedanib ikke har nogen relevant virkning på ethinylestradiols og levonorgestrels plasmaeksponering.

*Eksponering/respons-forhold*

Eksponering/respons-analyser af patienter med IPF og andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype, indikerede en svag korrelation mellem plasmaeksponeringen af nintedanib og ALAT- og/eller ASAT-forhøjelser. Den reelle administrerede dosis kan være bedre til at forudsige risikoen for at udvikle diarré uanset intensitet, selv hvis plasmaeksponeringen som risikobestemmende faktor ikke kunne udelukkes (se pkt. 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Generel toksikologi

Toksicitetsstudier med enkeltdoser til rotter og mus tydede på, at nintedanib har et lavt potentiale for akut toksicitet. I toksikologistudier med gentagne doser til unge rotter blev der observeret irreversible ændringer af emalje og dentin i de kontinuerligt hurtigtvoksende fortænder, men ikke i forreste eller bageste kindtænder. Derudover blev der observeret fortykkelse af epifysevækstplader under knoglevækstfaser, hvilket var reversibelt efter seponering. Disse forandringer kendes fra andre VEGFR-2-hæmmere og kan anses for at være klasseeffekter.

Diarré og opkastning ledsaget af nedsat fødeindtagelse og vægttab blev observeret i toksicitetsstudier hos ikke-gnavere.

Der var ingen evidens for forhøjede leverenzymer hos rotter, hunde eller cynomolgusaber. Let forhøjede leverenzymer, der ikke skyldtes alvorlige bivirkninger som f.eks. diarré, blev kun observeret hos rhesusaber.

Reproduktionstoksicitet

Hos rotter blev der observeret embryoføtal letalitet og teratogene virkninger ved eksponeringsniveauer, der var lavere end eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 150 mg to gange dagligt (MRHD). Der blev også fundet effekt på udviklingen af det aksiale skelet og af de store arterier ved subterapeutiske eksponeringsniveauer.

Hos kaniner blev der observeret embryoføtal letalitet og teratogene virkninger ved en eksponering, der var ca. 3 gange højere end eksponeringen ved MRHD, men tilsvarende virkninger på den embryoføtale udvikling af det aksiale skelet og hjertet blev registreret allerede ved en eksponering, der var lavere end den ved MRHD på 150 mg to gange dagligt.

Der blev set virkninger på den præ- og postnatale udvikling i et studie af præ- og postnatal udvikling hos rotter ved en eksponering, der var lavere end eksponeringen ved MRHD.

Et studie af fertiliteten hos hanner og tidlig embryonal udvikling indtil implantation hos rotter viste ingen virkninger på reproduktionsorganer eller fertilitet hos hanner.

Hos rotter blev små mængder radioaktivt mærket nintedanib og/eller dets metabolitter udskilt i mælken (≤0,5 % af den administrerede dosis).

I de 2-årige karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter var der ingen evidens for et karcinogent potentiale af nintedanib.

Genotoksicitetsstudier tydede ikke på, at nintedanib har et mutagent potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Mellemkædede triglycerider

Hårdfedt

Polyglyceryl-3 dioleat (E 475)

Kapselskal

Gelatine (E 441)

Glycerol 85 % (E 422)

Titandioxid (E 171)

Rød jernoxid (E 172)

Gul jernoxid (E 172)

Trykfarve

Shellac (E 904)

Carminsyre (E 120)

Propylenglycol (E 1520)

Simeticon

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

30×1 bløde kapsler i perforerede OPA/Al/PVC/Aluminium-enkeltdosisblistere.

60×1 bløde kapsler i perforerede OPA/Al/PVC/Aluminium-enkeltdosisblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

I tilfælde af kontakt med kapselindholdet, skal hænderne straks vaskes med rigelige mængder vand (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 68843

150 mg: 68844

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-